

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N°

THÈSE

546

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

AUSTIN Cécile-Françoise, née POYAU,

Née le 22 Septembre 1931, à Blois (L. & Ch.)

Présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1959

**ETUDE SERO-IMMUNOLOGIQUE DE 115 OBSERVATIONS
D'ISO-IMMUNISATIONS FOETO-MATERNELLES.
INTERET DU TEST D'ELUTION.**

Président : Mr. MARCHAL, Professeur.

Ets. GERMAIN

9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

AUSTIN Cécile-Françoise, née POYAU,

Née le 22 Septembre 1931, à Blois (L. & Ch.)

Présentée et soutenue publiquement le 15 Juin 1959

ETUDE SERO-IMMUNOLOGIQUE DE 115 OBSERVATIONS D'ISO-IMMUNISATIONS FOETO-MATERNELLES. INTERET DU TEST D'ELUTION.

Président : Mr. MARCHAL, Professeur.



Ets. GERMAIN
9, Rue Dupuytren
PARIS-VI^e
1959

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCC (P.),
 BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.),
 CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.),
 DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.),
 HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.),
 LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.),
 LEVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.),
 LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.),
 MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.),
 OLIVIER (E.), RICHEL (C.), STROHL (A.), TANON (L.),
 VELTER (E.).

DOYEN : Léon BINET,
 Membre de l'Institut.

ASSEESSEUR : Jean VERNE.

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique	REDON (H.)
(Inst. G. Roussy)	
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon)	SICARD (A.)
(Cochin)	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu)	MENEGAUX (G.)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J.)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P.)

MM.

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broussais)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	(Broussais) GENNES (L. de)
	(Cochin) JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu) BARIETY (M.)
	(Lariboisière) SOULIE (P.)
	(Pitié) DREYFUS (G.)
	(St-Antoine) KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale préopératoire	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	(Baudelocque) LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Port-Royal) N...
	(Tarnier) VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (ch. à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie & thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie & matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (ch. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE,
PROFESSEURS AGREGES,
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Melle P.)
Anatomie pathologique	(pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.) NEVOT (A.), pr. s. ch.
Bactériologie	(BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.) DESGREZ (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), m. conf.
Carcinologie	(DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	(COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
Hygiène	(BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	(DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)

Neurologie	MM. (LHERMITTE (F.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique	(MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	(BREGEAT (P.) SARAUX (H.) JUDET (R.)
Orthopédie	(RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.), pr.s.ch. CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.)
Pathologie chirurgicale	FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.), agr.per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) (CROSNIER (J.) HARTMANN (L.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) MAURICE (J.) (PLAS (F.) RICHET (G.) (AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.)
Pathologie médicale	(BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.)

MM.

Pathologie médicale.....	(BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.), m. conf.. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture.....	(JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie.....	(LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie.....	(PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale.....	GOUGEROT (L.), m. conf.
Pneumo-phthisiologie.....	KREIS (B.)
Psychiatrie.....	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile.....	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie.....	DELBARRE (F.)
Stomatologie.....	(CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.), m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique.....	(CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie.....	QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES :
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
	(ABOULKER (P.)
	(AMELINE (A.)
Clinique chirurgicale	(HUGUIER (J.)
	(LEGER (L.)
	(OLIVIER (C.)
	(PADOVANI (P.)
	(POILLEUX (F.)
	(ROUX (M.)
	(VERNE (J.-M.)
	(HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.
	(BOUDIN (G.)
	(CONTE (M.)
Clinique médicale	(DOMART (A.)
	(MILLIEZ (P.)
	(PERRAULT (M.)
	(RAMBERT (P.)
	(THIEFFRY (S.)
	(TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S. de)
	(GRASSET (J.)
Clinique obstétricale	(LEPAGE (F.)
	(MAYER (M.)
	(MERGIER (R.)
	(RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.)
	(OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES
MM.

Bactériologie HAUDUROY (P.), Pr.s.ch.
Biochimie médicale ETTORI (J.), Pr. à t.pers.
Pathologie chirurgicale..... RUDDLER (J.), Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté..... Mr. LENA (J.)

Secrétaires Mme BEURLAND (H.),
Mlle CHAINTREUIL (G.),
Mlle HURE (A.)

Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque..... M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs..... Mlles DUMAITRE (P.),
GOICHON (A.M.)

Bibliothécaires Mme CONTET (J.)
Mlles LAURENT (H.),
LE NOIR (G.),
QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées, doivent
être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.

A MES PARENTS

A MON MARI

A NOTRE MAÎTRE

Monsieur le Professeur G. MARCHAL

Professeur de la Chaire
de Clinique des Maladies du Sang,

Médecin des Hôpitaux,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu nous
faire l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

En témoignage de nos
sentiments reconnaissants.

A Monsieur le Professeur M. LEROUX

Professeur de Clinique obstétricale,
Directeur du Centre régional de Transfusion sanguine
de NANTES,

Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a si aimable-
ment accueillie dans son
Service.

A NOTRE MAÎTRE

le Docteur J. GUIMBRETIERE

Chef de Laboratoire
au Centre de Transfusion sanguine de NANTES,

Qui nous a inspiré le
sujet de cette thèse.

Qu'il veuille bien
trouver ici l'expression
de notre gratitude pour
l'aide bienveillante et
patiente qu'il nous a tou-
jours accordée.

A NOS M[^]AÎTRES
DANS LES H[^]OPITAUX DE RENNES

A Monsieur le Doyen LAMACHE

Stages

Monsieur le Professeur A. PELLE

Externat

Monsieur le Professeur Y. COUTEL

Monsieur le Professeur D. LEROY

Monsieur le Professeur R. MARUELLE

A NOS MAÎTRES
DE L'HÔPITAL DE VANNES

les Docteurs AMPHOUX
CADORET
HUCHET
MORAND

Aux Docteurs L.D. RYAN

I.J. WOLMAN

de PHILADELPHIE (U.S.A.)

’
AU CENTRE REGIONAL

DU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DE NANTES

’ ’
ET A SON PERSONNEL SI DEVOUE

En témoignage de l'oeuvre
admirable qui y est accomplie.

A TOUS MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES

INTRODUCTION

La maladie hémolytique du nouveau-né a posé - et pose encore actuellement -, aux chercheurs de tous les pays, de nombreux problèmes, tant du point de vue diagnostique que thérapeutique.

Il faut bien reconnaître que les iso-immunisations foeto-maternelles peuvent se classer en deux catégories :

- l'une, où la situation est claire : ce sont les iso-immunisations dans le système Rhésus ;
- l'autre, où elle est encore obscure : ce sont les iso-immunisations dans le système A.B.O..

L'antagonisme dans le système Rhésus est responsable de la majorité des cas graves d'iso-immunisations foeto-maternelles.

Le dépistage, lors des consultations prénatales ou même des consultations prénuptiales, est préconisé par tous, ainsi que la surveillance des femmes iso-immunisées pendant leur grossesse. Le diagnostic est assez simple : le dosage des agglutinines chez la mère, le test de Coombs chez l'enfant donnent des résultats précis. La thérapeutique, elle-même, est également bien codifiée.

Par contre, l'antagonisme dans le système A.B.O., autre cause d'immunisation foeto-maternelle, est entièrement différent :

- Sa fréquence moins connue, sa gravité moins grande, lui enlèveraient une partie de son intérêt ;

mais des cas d'ictère grave, ou même d'ictère nucléaire, ont pu être observés. Dans certains cas donc, un traitement sera indiqué, avec presque la même urgence que dans les iso-immunisations Rhésus.

Le diagnostic de ces formes est beaucoup plus difficile, comme nous le montrerons par la suite. .

Dans cette étude, après un bref rappel historique des étapes du diagnostic de la maladie hémolytique du nouveau-né, et un court résumé des notions essentielles, nous analyserons les résultats d'une étude concernant la totalité des cas d'iso-immunisation foeto-maternelle examinés au Centre de Transfusion Sanguine de Nantes, de Mars 1957 à Mars 1959, d'une part.

Nous montrerons, d'autre part, la valeur du test d'élution, telle qu'elle ressort des études faites suivant la technique d'HABERMAN, légèrement modifiée, en comparant les résultats à ceux que nous avons obtenus avec les méthodes classiques.

Nous exposerons aussi les résultats de quelques dosages d'anticorps libres dans le système Rhésus, ainsi que les essais de conclusions qu'on peut en déduire sur les plans thérapeutique et pronostique.

HISTORIQUE

Si les accidents dus à la maladie hémolytique du nouveau-né sont, depuis longtemps, connus, la cause en est restée longtemps obscure et on les attribuait le plus souvent à des tares diverses, en particulier à la syphilis.

C'est Ruth DARROW qui, la première, avec une intuition géniale, a exposé, en 1938, l'hypothèse de l'immunisation maternelle en prévoyant la découverte d'un système antigène anticorps hypothétique. Citons-la.:

"Si, maintenant, nous examinons les mécanismes possibles de destruction des érythrocytes, nous trouvons que tous peuvent être éliminés, sauf un : la destruction des globules rouges de l'enfant par une forme quelconque de réaction d'immunisation. Nous pouvons reconstruire la suite des événements de la manière suivante : la mère s'immunise contre les globules rouges du fœtus, ou leur hémoglobine, qui pénètrent dans l'organisme maternel. Les anticorps peuvent alors pénétrer chez l'enfant, à travers le placenta, ou peut-être même en plus grande quantité par le colostrum et le lait. Chaque enfant né après cette immunisation est atteint de la maladie, alors que les enfants nés auparavant sont épargnés, ...".

Il est vrai que, dès 1905, DIENST avait suggéré que l'éclampsie pouvait être liée à la présence d'agglutinogènes particuliers au fœtus et absents chez la mère.

OTTEMBERG et ZACHO (1923) essayèrent aussi

d'expliquer différents états pathologiques de l'enfant par une immunisation de la mère par le fœtus qu'elle portait.

LEVINE et STETSSON, en 1939, avaient supposé l'existence d'une agglutinine non encore décrite pour expliquer un cas d'accident transfusionnel.

En 1940, LANDSTEINER découvre le facteur Rhésus, et, en 1941, LEVINE montre que l'iso-immunisation maternelle par l'antigène Rhésus a pour conséquence diverses manifestations cliniques connues depuis longtemps (ictère grave du nouveau-né, anémie érythroblastique, anasarque fœto-placentaire, par exemple, n'étant que des variantes du même syndrome), et, avec BURNHAM, KATZIN et VOGEL, il montra que, dans la majorité des cas, quand on ne pouvait incriminer le facteur Rhésus, la mère s'immunisait par un processus identique.

Les travaux de WIENER et son école, aux U.S.A. (81-82), de MOURANT et RACE en Angleterre, de VAN LOGHEM en Hollande, de MOUREAU en Belgique, de TZANK et BESSIS en France, ont précisé les modalités de cette immunisation.

On multiplia alors les techniques de détection des anticorps Rhésus. Un très grand progrès fut réalisé lorsqu'on découvrit les anticorps Rhésus incomplets ou bloquants : WIENER (82), RACE (57-59), GORIUS (32), et la réaction de congglutination : WIENER (81), BOORMAN et DODD (12).

Le diagnostic de la maladie hémolytique du nouveau-né fit un autre grand pas en 1945, lorsque COOMBS, MOURANT et RACE mirent au point leur test à l'antiglobuline, qui permet de mettre en évidence les agglutinines incomplètes (23-24), fixées sur les hématies.

Il devient alors simple de diagnostiquer les grossesses conflictaires Rhésus :

"Il semble généralement admis que toutes les

formes de l'iso-immunisation Rhésus par le facteur Rhésus peuvent être mises en évidence par la réaction de Coombs, alors que les autres méthodes sérologiques donnent des résultats variables".
(GORIUS - 32)

Mais, on s'aperçut que toutes les immunisations ne pouvaient être décelées par ce moyen. Il en existait donc une autre catégorie.

En 1923 déjà, OTTEMBERG (39) avait suggéré que les agglutinines anti-A et anti-B pouvaient être responsables de certains troubles du fœtus ou du nouveau-né de groupe A et B.

Dès 1936; JOHNSSON avait montré une élévation anormale du taux des agglutinines anti-A et B, chez les mères, au cours des grossesses incompatibles, et, en 1943, LEVINE montra que les fausses couches étaient plus nombreuses chez les couples mères-O - pères A que chez les couples mères A - pères O (39), et HIRZFELD montrait que les mariages où le père est O et la mère A ont plus de descendants du groupe A que les mariages où l'homme est A et la femme O.

Enfin, HALLBRECHT (38) définit l'aspect clinique de l'ictère précoce; dans une étude portant sur 10.000 naissances, il rapporte 60 cas d'une affection qu'il qualifie d'ictère précoce, caractérisé par une jaunisse modérée, survenant dans les 24 premières heures après la naissance, plus intense, en général, que l'ictère physiologique et pouvant s'accompagner d'une faible anémie, d'une certaine augmentation du volume du foie, mais l'état général est bon. Il rattache cette affection à une incompatibilité A.B.O. qu'il retrouve dans 57 des cas (60). Une étude plus détaillée, portant sur 15 enfants, tous de mère O, révèle un taux de bilirubine plus élevé que dans l'ictère physiologique.

L'intérêt de l'étude d'HALLBRECHT est de faire de l'ictère précoce une entité particulière, différente de l'ictère physiologique.

Ses travaux furent confirmés par ceux de VAN LOGHEM, ROSENFELD, HSIA, ZUELZER et KAPLAN.

WINER, POLAYES, GRUMBACH et GASSER, d'autre part, signalent que les anticorps immuns anti-A et B pouvaient être cause de maladie hémolytique franche avec anasarque foeto-placentaire, mort foetale, ictère nucléaire.

Cependant, on ne savait pas encore différencier facilement les anticorps immuns anti-A et B des agglutinines naturelles normalement présentes, ou spécifiquement augmentées.

On savait déjà que les anticorps immuns étaient plus actifs à 37° qu'à plus basse température, plus résistants à la chaleur, et que leur pouvoir d'agglutination était plus intense et leur titre plus élevé en milieu visqueux qu'en milieu salin (40-13-15).

C'est WITEBSKI qui, en 1948, définit un anticorps immun anti-A comme un anticorps qui, après neutralisation partielle par une substance soluble A, conserve une activité spécifique en présence d'une suspension sérique de globules A1, mais non d'une suspension de globules A2 (85).

Par la suite, ERWIN définit pareillement l'anticorps immun anti-B et l'on démontra qu'après neutralisation subsiste un anticorps non agglutinant qui se manifeste si l'on opère en milieu visqueux, ou si l'on fait un test à l'antiglobuline.

Il restait à expliquer pourquoi l'on n'arrivait pas à mettre en évidence, à l'aide du test à l'antiglobuline, la sensibilisation des globules rouges du nouveau-né dans la presque totalité des cas de grossesse conflictuelle A.B.O..

Ce sont WITEBSKI et ENGASSER qui montrèrent que c'était l'incomplète maturation des facteurs A et B des globules rouges du nouveau-né qui était responsable de leur faible sensibilité au sérum

antiglobuline.,

Ce test, HUBINONT (41) l'a montré, peut devenir positif après transfusion de sang d'adulte de groupe AI dont l'antigène est mature.

Divers auteurs ont alors essayé de modifier le test de Coombs pour qu'il devienne positif dans les incompatibilités A.B.O..

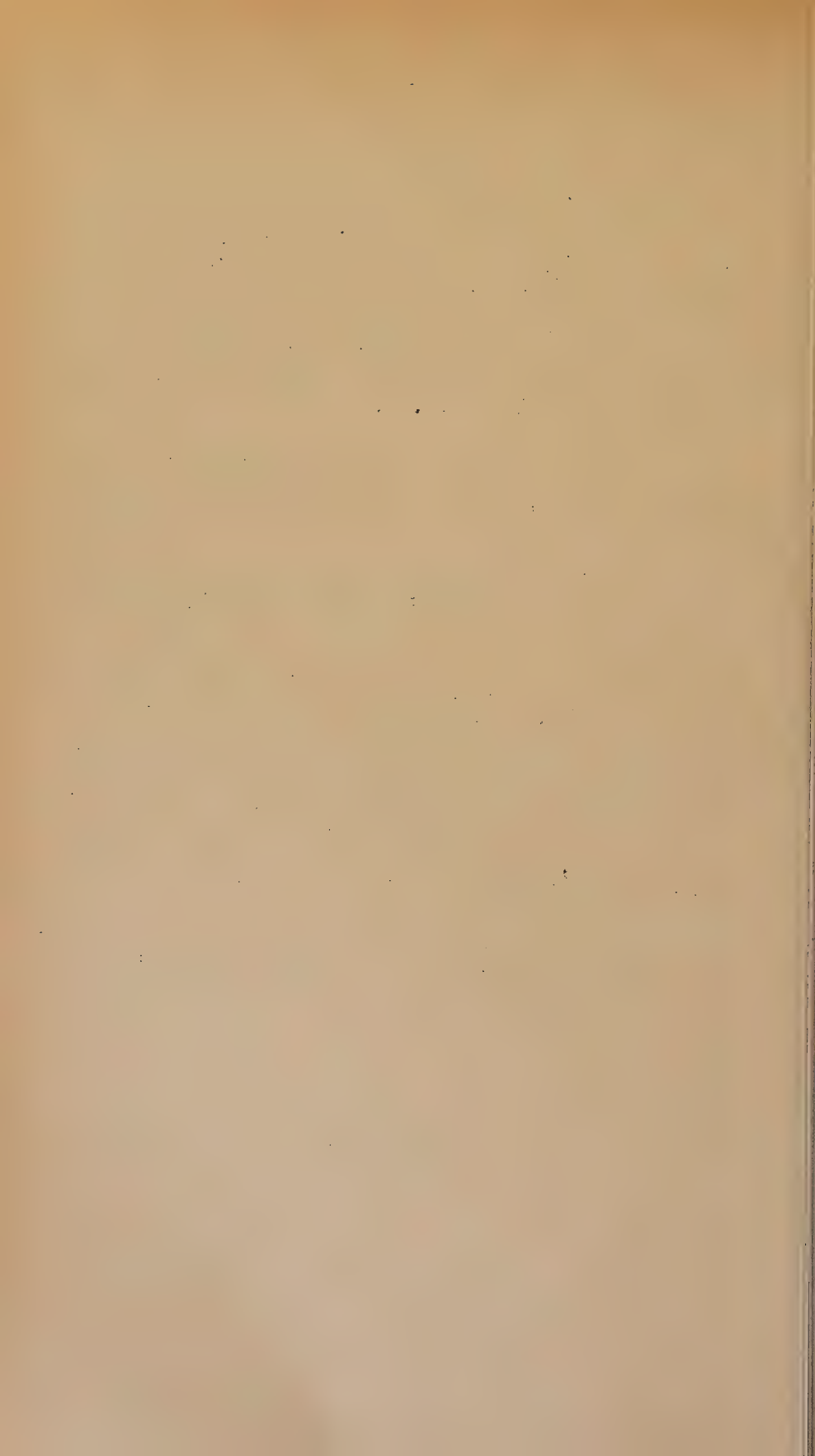
ROSENFELD (61), en particulier, mit au point un test de Coombs modifié qui lui donnait de bons résultats et qu'on nomma le "Coombs-Rosenfield".

Enfin, d'autres tests furent décrits : MUNCK ANDERSEN, en particulier, mit au point une technique de congélation en milieu macromoléculaire.

Dans un autre ordre d'idées, LANDSTEINER et VAN DER SCHEER avaient mis au point, en 1905, une méthode dite d'élution, basée sur la notion que les anticorps fixés sur les antigènes globulaires peuvent en être détachés par différents moyens, le chauffage prudent en particulier.

Depuis, de nombreux auteurs se sont intéressés à cette question et ont décrit des méthodes d'élution.

Nous verrons les différentes étapes historiques au cours de l'étude plus détaillée de l'élution.



DEFINITIONS ET GENERALITES

Sous le nom de maladie hémolytique du nouveau-né, on englobe divers syndromes dus à l'incompatibilité sanguine foeto-maternelle. "On dit d'une grossesse qu'elle est hétéro-spécifique du point de vue d'un système sanguin lorsque les hématies foetales contiennent un agglutinogène absent chez la mère". (GROULADE et FINE) (35).

On sait, en effet, depuis longtemps (BORDET, 1895), que lorsqu'un corps étranger de nature protéique pénètre dans l'organisme par voie parentérale (antigène), il suscite la formation par cet organisme d'une substance ou anticorps qui présente la propriété essentielle de s'unir spécifiquement avec l'antigène par une réaction générale antigène-anticorps.

Dans le cas qui nous intéresse :

- l'antigène : c'est un antigène globulaire porté par les hématies de l'enfant, absent sur celles de la mère. Il est donc hérité du père.

- l'anticorps se forme chez la mère, et passe par voie transplacentaire chez le fœtus.

L'immunisation de la mère peut être le fait :

- 1°- de transfusions de sang incompatible,
- soit avant la découverte du facteur Rhésus,
 - soit par suite de l'urgence, sans groupage préalable.

2°- de grossesses, des hématies du fœtus étant passées dans la circulation maternelle. Cette notion soulève de nombreux problèmes. L'on admet, en effet, classiquement, qu'il n'y a jamais, au cours de la grossesse, mélange de sang maternel et de sang fœtal. Le sang fœtal n'est en contact avec le sang maternel, dans les lacs sanguins de la caduque, qu'à travers la paroi des capillaires. Il faut donc admettre que les hématies de l'enfant ne passeront chez la mère qu'à la faveur d'effractions vasculaires anormales pouvant exister, par exemple, lors de décollements placentaires ou dans certains placentas pathologiques avec altérations microscopiques.

Citons GOLD et coll. (31) : "Le passage de l'antigène fœtal dans l'organisme maternel se fait, d'après la majorité des auteurs, à la faveur d'une lésion placentaire, même microscopique".

De nombreux auteurs ont décrit des altérations histologiques des villosités placentaires dans les érythroblastoses pouvant expliquer leur fragilité (SCHMIDT DE SNOO et KLOSTERMAN). Certains auteurs ont aussi émis une théorie selon laquelle c'est l'antigène contenu dans les cellules placentaires qui serait responsable de l'immunisation (71).

3°- d'hétéro-hémothérapie, pratiquée chez la fillette avec le sang de la mère. Cette thérapeutique était relativement courante il y a une quinzaine ou une vingtaine d'années. C'est l'explication la plus courante de ces iso-immunisations dans le système Rhésus avec atteinte du premier né.

Quoi qu'il en soit, le conflit a lieu dans le sang de l'enfant qui contient l'antigène et l'anticorps et où, par conséquent, toutes les conditions du conflit sont réunies. Il y a alors hémolyse, se traduisant en clinique soit par l'ictère, soit par l'anémie, soit par l'association des deux.

D'autre part, la maladie hémolytique est pro-

blement basée sur une réaction de l'antigène avec l'anticorps, non seulement dans les hématies, mais encore dans les différents tissus de l'organisme du fœtus et du nouveau-né (35).

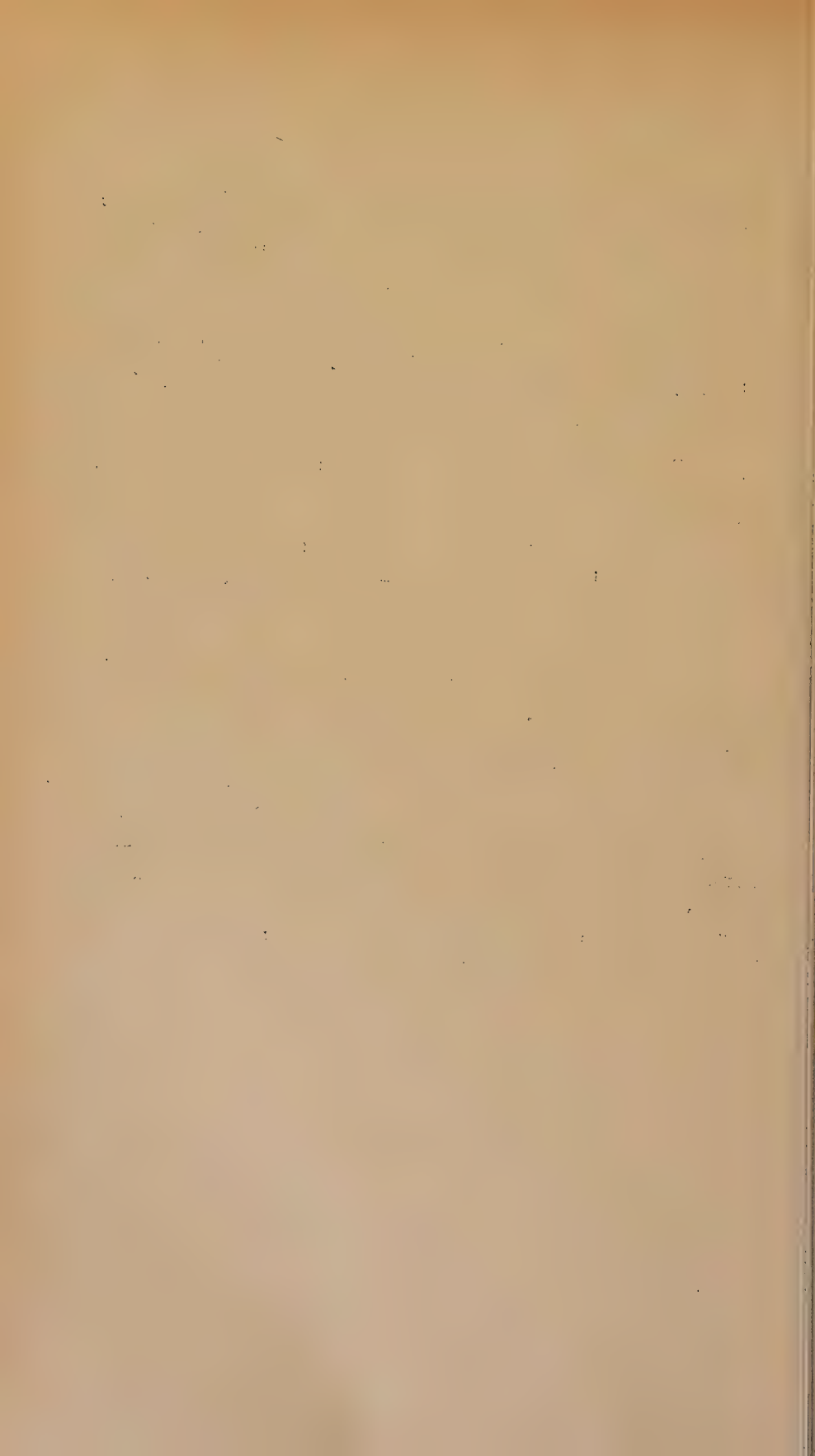
Reste le problème de savoir pourquoi, alors que le mécanisme semble univoque, les résultats, c'est-à-dire l'atteinte du nouveau-né, peuvent être classés en deux grands chapitres :

- soit atteinte post-natale, généralement l'ictère, qui survient dans les heures qui suivent la naissance ;

- soit atteinte in utero ; c'est alors le tableau de l'anasarque foeto-placentaire, où l'ictère est absent.

Tout se passe comme si, à partir de la naissance, l'atteinte portait électivement sur les antigènes globulaires, alors qu'avant la naissance les antigènes tissulaires, en général, étaient plus électivement récepteurs des anticorps.

La conception de la protéine X de WIENER n'explique pas tout ; le fait qu'au cours d'accouchements prématurés provoqués ou de césariennes avant terme, on donne naissance à des enfants en état de pré-anasarque, qui jaunissent ensuite, ne fait que compliquer le problème.



E T I O L O G I E

Dans la majorité des cas, l'antigène en cause appartient au groupe Rhésus. La proportion varie selon les auteurs et selon la date de leur étude.

Pourcentage des grossesses conflictaires Rhésus par rapport aux grossesses conflictaires A.B.O.

1946	-	MOURANT (57)	99 %
1950	-	VAN LOGHEM, VAN DER HART, PAULUSSEN (76)	80 %
1955	-	ROSENFELD (61)	90 %
1955	-	HUBINONT (43)	86 %
1958	-	BOREAU, DAVID, ANDRE (17)	75 %

Ces chiffres donnent l'apparence trompeuse d'une augmentation des cas A.B.O. durant ces dernières années : ce fait est dû à ce que l'on sait maintenant déceler les iso-immunisations A.B.O. bénignes.

Il ressort des travaux de ZUELZER et KAPLAN et de ROSENFELD (61) que si l'on se livrait à un examen systématique sérologique et hématologique, de nombreuses formes légères ou subcliniques de la maladie seraient dépistées.

La fréquence de la maladie hémolytique est, d'autre part, moins grande que la fréquence des

incompatibilités sanguines ne le laisserait supposer (Voir Tableau suivant).

QUELQUES DONNEES STATISTIQUES

d'après RACE et BESSIS, rapportées par DAUSSET (26)

= Une femme Rh - épousera

un homme Rh +	dans 83 % des cas
Rh + homozygote : "	30 % "
hétérozygote " "	53 % "

= Mariée à un homme Rh + , elle se sensibilisera

- sans aucune donnée dans 5 % des cas
- si le mari est homozygote " 9 % "
- si le mari est hétérozygote " 2 % "
- si le mari est homozygote
et si la grossesse est
incompatible dans le sys-
tème A.B.O. " 5 % "

- et si la grossesse est
compatible dans le système
A.B.O. dans 11 % des cas

- si le mari est hétérozygote
et si la grossesse est
incompatible dans le sys-
tème A.B.O. dans 1 % des cas

- et si la grossesse est compa-
tible dans le système A.B.O. " 3 % "

= Les mariages sont incompatibles

dans le système A.B.O. dans 34 % des cas

= Les grossesses sont incompatibles

dans le système A.B.O. dans 19,7 % des cas

= Si l'enfant survit au-delà de

1 mois, il sera atteint de

séquelles d'ictère nucléaire dans 3,6 % des cas.

L'atteinte de l'enfant suppose, en effet, trois conditions :

1°- Pour que chaque enfant soit atteint, il faut que le père soit homozygote ;

2°- Que les hématies de l'enfant puissent passer dans la circulation maternelle.

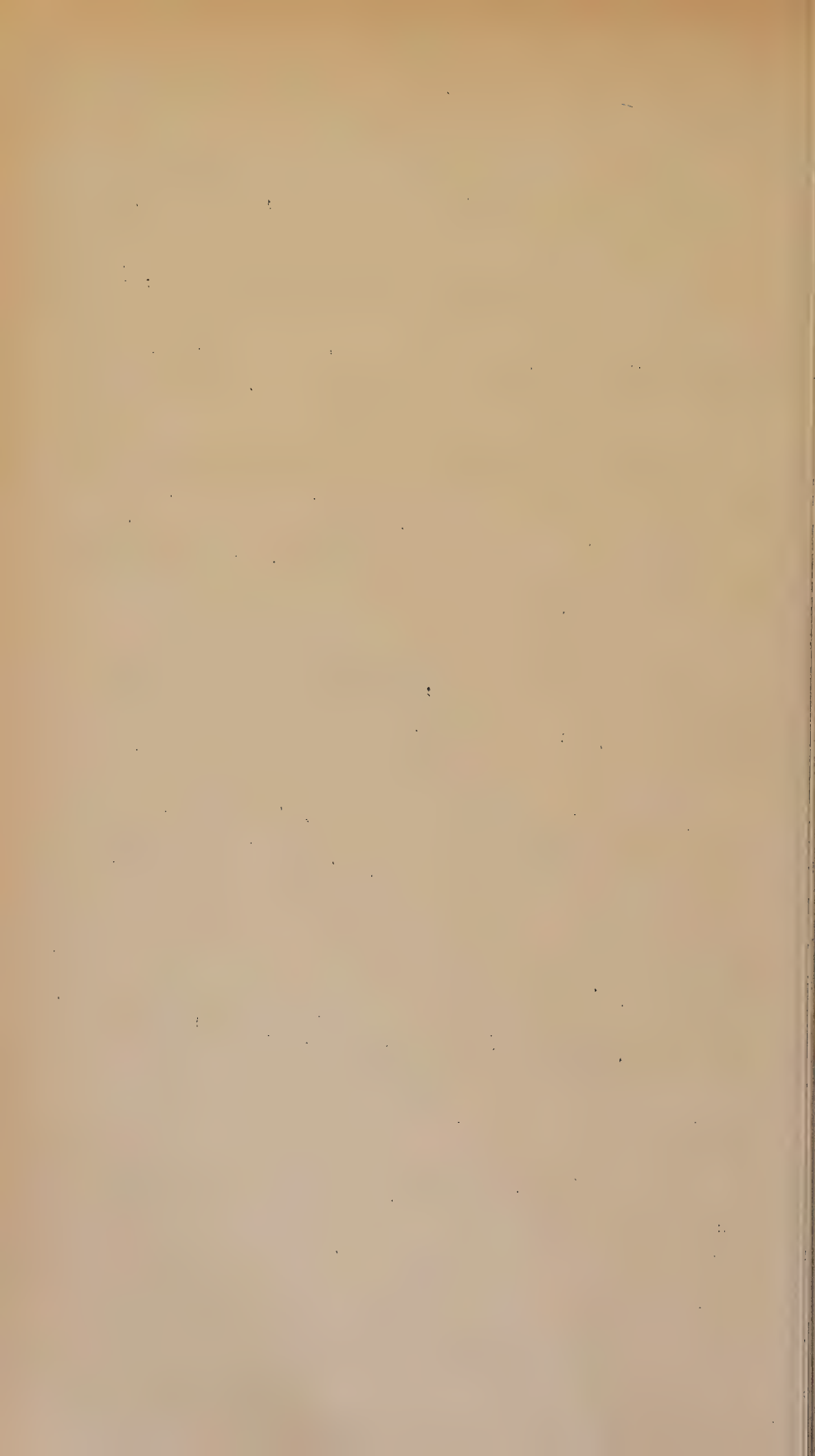
"Dans les espèces où la structure placentaire réalise une séparation des deux circulations plus étanche (chienne ou jument), les foetus ne sont pas atteints. La maladie hémolytique qui, dans ces deux espèces, frappe le nouveau-né, est due aux anticorps apportés par le colostrum et le lait après la naissance". (35)

Citons VAN BOLHUIS (71) :

"Nous pensons, en premier lieu, au fait réjouissant que, seulement dans 1 cas sur 150 à 200 grossesses, l'enfant subit les conséquences d'un antagonisme Rhésus. Pourtant, nous savons qu'un enfant sur 8 provient de parents dont la mère est Rh - et le père Rh +. A présent, il est établi que, chez au moins 50 % des personnes Rh -, après injections répétées de sang Rh +, l'on trouve des anticorps Rh du type anti-D. Il en faut bien conclure que seulement 10 % des mères immunisées par des grossesses ont été en contact avec des antigènes Rh. En général, on continue à chercher une explication de ce fait dans la théorie qu'une faible partie seulement des placentas permet un passage d'érythrocytes de l'enfant dans la circulation maternelle".

Ce fait est également valable dans les incompatibilités A.B.O.

3°- Que la mère possède une aptitude spéciale à former des agglutinines. DAUSSET (5) pense que "une femme environ sur 5 possède une aptitude spéciale à former des anticorps".



PHYSIO - PATHOLOGIE

I- LES ANTICORPS RHESUS.

Ce sont des anticorps immuns, inexistants à l'état normal dans le sérum.

Dans 96 % des cas, les anticorps sont dus à l'antigène D, tandis qu'ensuite viennent, par ordre de fréquence, C, c, E, Cw, e, f (DAUSSET (5)).

Il se présente le plus souvent comme une agglutinine qui, in vitro, provoque l'agglutination des globules rouges, mais non leur hémolyse. C'est une globuline. WIENER (cité par VAN LOGHEM (76)) a démontré que, dans les immunisations pendant la grossesse, dues au facteur Rhésus, ce sont exclusivement les anticorps incomplets qui passent à travers le placenta et non les anticorps complets.

WIENER et RACE ont mis en évidence un anti-corps bloquant, capable de se fixer sur les stromas globulaires, mais non de les agglutiner.

Cet anticorps, généralement incomplet, se forme lors du passage de l'antigène foetal probablement à travers le placenta, soit sous une forme soluble, soit fixé aux hématies après le quatrième mois de la grossesse, à la faveur d'effractions pathologiques.

Nous avons signalé plus haut qu'il ne se formait des anticorps que dans 5 % environ des cas d'incompatibilité. L'aptitude à former des anti-

corps comprend plusieurs degrés : en effet, certaines femmes sont sensibilisées par une seule grossesse ; chez d'autres, la sensibilisation n'apparaît qu'à la 3ème ou 4ème grossesse. Enfin, la sensibilisation s'observerait de façon plus fréquente après une transfusion de sang incompatible.

Le taux des anticorps anti-Rh est très variable et n'a aucune valeur pour juger de la gravité de la maladie. Par contre, l'augmentation du titre au cours de la grossesse serait une indication à intervenir.

II- LES ANTICORPS A.B.O.

Dans les grossesses conflictaires A.B.O., c'est l'antigène A le plus souvent en cause.

WIENER, d'après leurs propriétés in vitro, distingue deux catégories d'agglutinines :

- les unes agglutinant les hématies correspondantes en eau physiologique (anticorps complets), naturelles, existant dans les sérums normaux (Epreuve de SIMONIN) ;

- les autres n'ayant leur propriété agglutinante qu'en milieu sérique ou albumineux (conglutinines de WIENER, anticorps incomplets) (35). Ces anticorps incomplets sont toujours le résultat d'une immunisation (absents d'un sérum normal).

Le plus souvent, ce ne sont pas les anticorps complets qui passent à travers le placenta (WIENER (83)).

Ce sont des anticorps immuns, incomplets, qui, passant facilement la barrière placentaire, du fait, vraisemblablement, de leur petite taille moléculaire, vont pénétrer chez l'enfant et provoquer des accidents d'iso-immunisation.

Il peut s'agir :

1°- d'une sensibilisation par un antigène humain : grossesse incompatible par exemple, due au passage :

- soit d'hématies porteuses de l'antigène dans les conditions décrites ci-dessus (page 15) ;

- soit des substances solubles A et B du foetus. Certains auteurs, en effet, ont fait remarquer que la grande majorité des enfants sont "secréteurs".

2°- d'une sensibilisation par des antigènes hétérologues non humains : vaccins, sérums, extraits d'organes possèderaient, en effet, dans certains cas, des substances analogues aux antigènes A et B humains. La substance A, en particulier, serait très répandue et existerait même dans certains végétaux.

3°- Enfin, il faut bien insister sur le fait que les agglutinines immunes existent parfois en dehors de toute immunisation connue.

HAUDEBOURG (39) signale que 36 % des donneurs normaux possèdent une agglutinine anti-A de titre supérieur à 1/256^{me} et, dans 4 % des cas, une agglutinine anti-B de titre supérieur à 1/256^{me} (titrées par la méthode de COOMBS - WITEBSKI). VAN LOGHEM et REEPMAKER (77) en signalent, suivant le groupe, envisagé, entre 28 et 66 % des cas.

9
LES ANTICORPS IMMUNS DIFFERENTS DES ANTICORPS NATURELS
PAR CERTAINES PROPRIETES (DAUSSET (5))

Caractères différentiels
entre les agglutinines naturelles
et les agglutinines immunes Anti-A et Anti-B

AGGLUTININES NATURELLES	AGGLUTININES IMMUNES
= Apparaissent dans les premiers mois de la vie, sans qu'il y ait sensibilisation apparente	= Apparaissent seulement sous l'impulsion d'un contact anormal avec l'antigène correspondant.
= Sont des agglutinines <u>froides</u> agissant mieux à 4° C qu'à 37° C.	= Sont des agglutinines <u>chaudes</u> agissant mieux à 37° C qu'à 4° C.
= Sont des agglutinines <u>complètes</u> , capables de provoquer directement en milieu salin l'agglutination des hématies correspondantes.	= Sont, le plus souvent, des agglutinines <u>incomplètes</u> , incapables en milieu salin de provoquer l'agglutination des hématies correspondantes.
= N'agissent pas mieux en milieu albumineux qu'en milieu salin.	= Provoquent l'agglutination des hématies correspondantes en milieu albumineux seulement.
= Provoquent la sensibilisation et l'agglutination directe des hématies.	= Provoquent en milieu salin la sensibilisation des hématies décelées par le test de Coombs indirect.
= N'agissent pas mieux sur des hématies préalablement traitées par un enzyme (trypsine, papaïne).	= Provoquent en milieu salin l'agglutination des hématies préalablement traitées par un enzyme (trypsine-papaïne).
= Sont neutralisées totalement respectivement par les substances A ou B.	= Ne sont pas neutralisées par le contact avec les substances A ou B.
= Sont détruites par chauffage de dix minutes à 70° C.	= Résistent au chauffage de dix minutes à 70° C.

R A P P E L C L I N I Q U E

Nous prenons ici pour type de description la grossesse conflicttaire Rhésus.

La maladie hémolytique du nouveau-né se présente sous diverses formes, qui sont généralement décrites sous trois rubriques :

- anémie aiguë curable du nouveau-né,
- ictère grave du nouveau-né,
- anasarque foeto-placentaire.

Il convient de remarquer qu'ictère et anémie peuvent exister conjointement ou séparément, à des degrés de gravité divers, l'un précédant l'autre ou lui succédant.

Il est admis que le premier né est toujours indemne, puisqu'une sensibilisation antérieure est nécessaire et que la gravité des accidents augmente avec la parité. Typiquement, la succession des accidents est la suivante : ictère bénin précoce ou anémie, ictère grave, anasarque foeto-placentaire (BESSIS (1)).

A)- LA MALADIE HÉMOLYTIQUE DU NOUVEAU-NÉ DANS LES GROSSESSES CONFLICTAIRES RHESUS.

Nous décrirons successivement :

- 1°- l'ictère grave,
- 2°- les anémies,

3°- l'anasarque foeto-placentaire;

4°- Nous rappellerons ensuite ce qu'est l'ictère nucléaire.

5°- Enfin, nous signalerons les autres formes de la maladie.

1°)- Les formes ictériques.

L'ictère grave : Il constitue la forme la plus typique et aussi la plus fréquente dans les iso-immunisations.

A la naissance, le nouveau-né peut apparaître normal ; cependant, dans certains cas, on peut noter le gros placenta, la teinte jaune du cordon, une hépato-splénomégalie.

Très rapidement, en quelques heures, apparaît l'ictère, d'intensité rapidement croissante. L'hépatosplénomégalie devient importante.

L'anémie, masquée au début par l'intensité de l'ictère, devient évidente au fur et à mesure que celui-ci pâlit.

L'état général est tardivement touché ; mais, au bout de quelques jours, apparaissent somnolence et hypotonie, disparition des réflexes normaux du nouveau-né et divers signes neurologiques, accompagnés d'un syndrome hémorragique et d'oedèmes ou de déshydratation. En l'absence de traitement, la mort est la terminaison normale.

L'exsanguino-transfusion est indispensable pour assurer la guérison.

Dans certains cas, rares dans les iso-immunisations Rhésus, l'ictère non traité peut aboutir à la guérison.

2°)- Les formes anémiques.

L'anémie aiguë curable du nouveau-né a été décrite dès 1940 par LELONG et JOSEPH, alors que la notion d'iso-immunisation Rhésus était loin d'être précisée.

Il faut remarquer que les formes aiguës d'anémie pure sont très rares.

L'anémie apparaît brutalement après un intervalle libre entre le 5me et le 20me jour (LELONG et JOSEPH, dans BESSIS (1)). L'état général reste bon. Il existe seulement une splénomégalie légère et transitoire. L'érythroblastose passagère est de degré variable.

La guérison est totale et définitive, sans séquelles, plus rapide lorsque l'enfant reçoit des transfusions.

3°)- L'anasarque foeto-placentaire.

Souvent annoncé par un hydramnios, il aboutit à la naissance, le plus souvent prématurée, d'un enfant plus ou moins gravement atteint, soit mort-né, la mort étant survenue quelques heures avant la naissance, soit vivant, succombant en quelques heures.

Il est porteur, en tout cas, d'un oedème monstrueux, généralisé aux téguments et aux cavités séreuses, avec hépato-splénomégalie très importante. Le placenta est énorme, l'accouchement le plus souvent dystocique.

4°)- L'ictère nucléaire.

Décrit par OHR en 1875, puis par SCHMORL en 1903, il se manifeste anatomiquement par une colo-

ration jaune des noyaux centraux du cerveau et cliniquement par des troubles nerveux survenant au cours de la maladie hémolytique du nouveau-né.

Les signes nerveux apparaissent du 2^{me} au 5^{me} jour de la maladie, et caractéristique est l'hyper-tonie, avec rejet de la tête en arrière et extension des membres inférieurs, avec recrudescences paroxys-tiques ou parfois entrecoupées d'hypotonie. Le cri est aigu et perçant, le nouveau-né refuse toute nour-riture et bientôt apparaissent des périodes de tachypnée entrecoupées de périodes d'apnée.

La mort survient en général rapidement, par insuffisance respiratoire.

Les enfants qui guérissent présenteront, par la suite, des signes d'arriération mentale ou psycho-motrice.

L'ictère nucléaire survient, le plus souvent, au cours d'un ictère grave non traité, les signes d'alarme étant les signes nerveux décrits ci-dessus.

Il faut signaler enfin que l'ictère nucléaire peut survenir chez des enfants ayant été exsangui-nés, et même chez certains prématurés non immunisés.

"Les prématurés présentent, de façon courante, un ictère, et même sont sujets à l'ictère nucléaire au cours de complications comme les infections". (ROSENFELD (44)).

Les séquelles neuro-psychiques, secondaires à l'ictère nucléaire, sont très fréquentes, parfois associées à de graves séquelles motrices. On recher-chera toujours la maladie hémolytique à l'origine des arriérations psycho-motrices.

5°)- Les autres formes cliniques.

a)- L'ictère prolongé, avec obstruction des

voies biliaires, de type rétentionnel, représente une forme rare de la maladie hémolytique du nouveau-né.

b)- Cirrhose : L'incompatibilité maternelle paraît jouer un rôle dans l'éclosion de certaines cirrhoses infantiles parfois loin de la naissance.

c)- Les fausses couches, les morts in utero.

Lorsque les fausses couches ont été précédées d'une histoire typique d'iso-immunisation, on a tout lieu de les rattacher à cette cause, ainsi que les morts in utero avec macération foetale.

⁹ B)- LES INCOMPATIBILITÉS A.B.O.

La mortalité est bien moins élevée que dans les incompatibilités Rhésus.

On peut, d'autre part, observer des cas de maladie hémolytique chez le premier né et la gravité ne croît pas nécessairement avec la parité.

1°)- Il s'agit, le plus souvent, d'un ictère bénin précoce. Il ressemble, trait pour trait, à l'ictère physiologique du nouveau-né, et n'en diffère que par sa précocité d'apparition : quelques heures seulement après la naissance. Son évolution est bénigne et ne nécessite généralement aucun traitement.

Il peut cependant donner lieu à des séquelles d'ictère nucléaire ou être suivi d'une anémie secondaire qui nécessitera des transfusions.

2°)- Cependant, l'ictère grave est assez fréquemment rencontré : 10 % des cas, pour MOULLEC et LEWI (56).

Bien plus rarement, on peut voir un anasarque foeto-placentaire, ou un ictère nucléaire.

Enfin, il est de nombreux cas où l'immunisation est inapparente cliniquement et peut être seulement dépistée par une étude sérologique complète.

Résumons en un tableau les différences cliniques opposant les iso-immunisations Rhésus aux iso-immunisations A.B.O. :

	RHESUS	A.B.O.
- Gravité	+++	+
- Atteinte du premier né	0 sauf immunisation transfusionnelle	Fréquente
- Forme clinique la plus fréquente	I.G.	I.B.
- Traitement dans ce cas	Exsanguino-transfusion précoce	Inutile le plus souvent, ou exsanguino.
- Accouchement prématuré provoqué	Parfois Indiqué	Jamais Indiqué
- A.F.P.	Fréquent	Rare
- Ictère nucléaire	+	Rare

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

= En ce qui concerne l'ictère,

Il faudra le distinguer (8) :

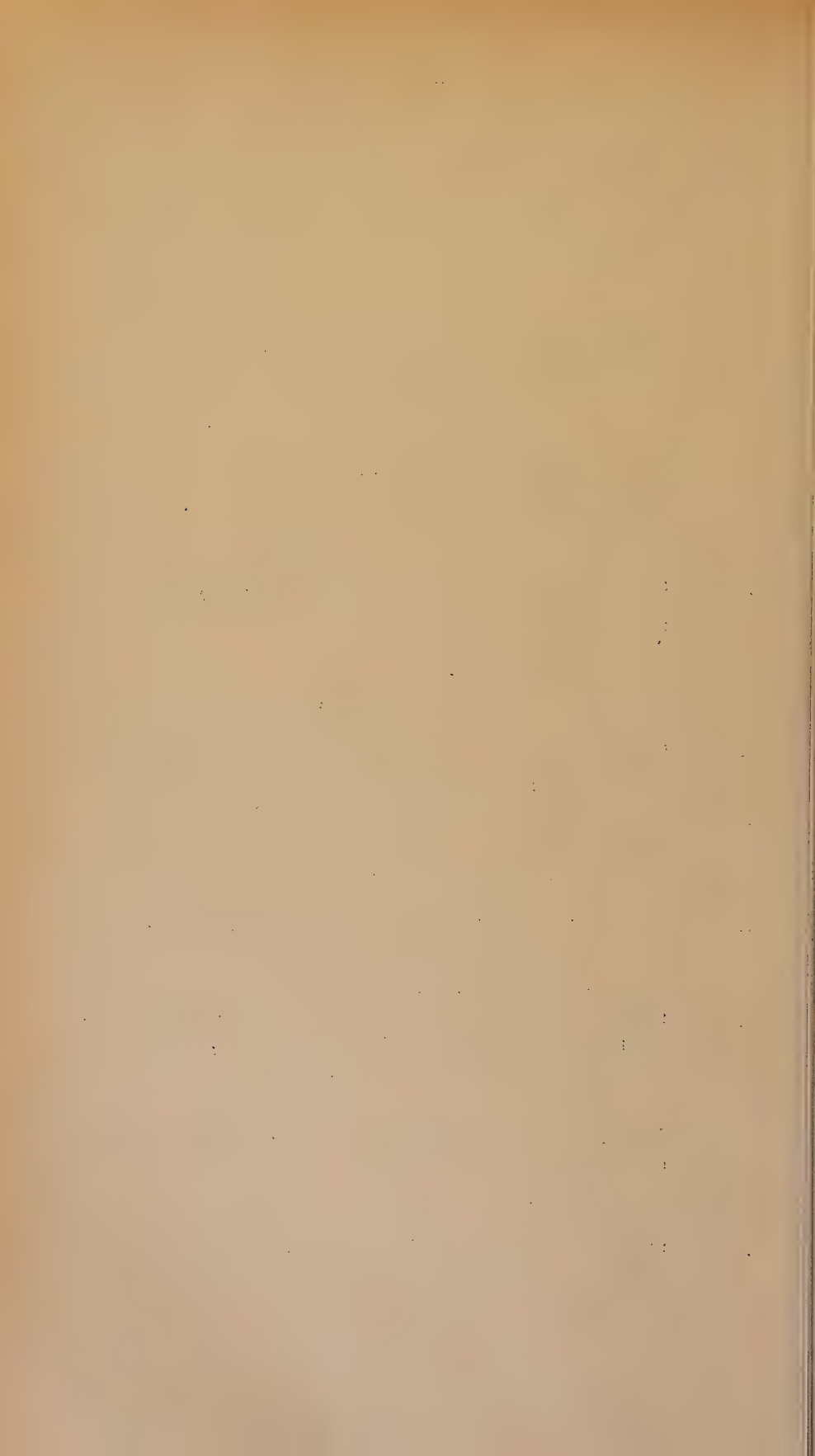
- de l'ictère physiologique du nouveau-né,
- de l'ictère du prématuré,
- de l'ictère occlusif,
- des septicémies ou hépatites virales,
- de l'ictère hémolytique congénital (MINKOWSKI-CHAUFFARD),
- de l'hyperbilirubinémie familiale (Maladie de GILBERT),
- de l'ictère d'origine syphilitique,
- de la maladie des inclusions cytomégaliqes.

= En ce qui concerne l'anémie :

- de l'anémie érythroblastémique due à la syphilis, à l'anoxie, lors de l'accouchement, à une septicémie, ou au diabète.

= En ce qui concerne l'ictère nucléaire :

- de l'hémorragie cérébrale,
 - de la prématurité,
 - de l'ictère non hémolytique familial avec ictère nucléaire : maladie de CRIGLER et NAJAR (VAN LOGHEM et REEFMAKER).
-



DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Le problème du diagnostic et du pronostic de la maladie hémolytique du nouveau-né, établi à l'aide des examens de laboratoire, peut être envisagé ainsi :

= Peut-on, avant la naissance, prévoir les cas où le nouveau-né sera atteint, ou tout au moins a une chance d'être atteint ?

= Peut-on, après la naissance, affirmer de façon certaine le diagnostic, imposer un traitement et établir un pronostic ?

A)- POUR LES GROSSESSES CONFLICTAIRES RHESUS.

a)- Avant la naissance.

Si la mère se présente aux consultations prénatales :

= On établira son groupe,

= Et, si elle est Rh -, on recherchera systématiquement la présence d'agglutinines anti-Rhésus, à l'aide du sérum de la mère testé sur un panel standard.

= Enfin, dans certains cas, et lorsque cela est possible, on établira le génotype du père et de la mère.

= L'interrogatoire peut, d'autre part, fournir de précieux renseignements. On s'enquerra donc :

- des antécédents morbides : ictères néo-nataux, anémies néo-natales, mortinatalité, arriération psychique ou séquelles motrices ;

- des causes d'iso-immunisation : transfusions, hétéro-hémothérapie, lorsque ces techniques ont été faites sans groupage Rhésus préalable, ou avec un groupage inexact ou incomplet.

Il est possible, lorsqu'on pratique un dépistage sérologique systématique au cours de la grossesse, d'observer des immunisations qui ne se révèlent que dans les derniers mois, ou même semaines, de la grossesse.

D'autre part, BESSIS (1) a signalé la possibilité de diminution, ou même de disparition, des anticorps résiduels pendant la grossesse.

En conséquence, les réactions sérologiques devront être répétées à intervalles de plus en plus rapprochés, pour déceler l'élévation du taux des agglutinines ou l'apparition d'anticorps bloquants.

La présence d'agglutinines permet d'affirmer l'iso-immunisation, mais non l'incompatibilité foeto-maternelle, l'enfant in utero pouvant être Rh -, et les anticorps le reliquat d'une immunisation antérieure.

C'est seulement lorsque, chez une femme Rh -, surveillée du point de vue sérologique, apparaissent des agglutinines anti-Rhésus jusque là inexistantes, que l'on peut affirmer que l'enfant in utero est Rh+ et que la mère s'est immunisée.

Il se peut aussi que, à des dosages successifs, le taux des agglutinines s'élève et que l'enfant naisse sain, et que, d'autre part, le taux des agglutinines étant resté stationnaire, on ait écarté

l'accouchement prématuré et que l'enfant naissant à terme soit gravement atteint (S. BUHOT (19)).

Remarquons ici qu'il est essentiel, pour pouvoir comparer les dosages successifs du taux d'agglutinines maternelles, d'effectuer ceux-ci à intervalles réguliers et sur les mêmes hématies, à l'aide du sérum des différents prélèvements conservés au congélateur.

Devant une augmentation du taux de plusieurs dosages successifs, l'accouchement prématuré provoqué sera parfois indiqué.

b) - Après la naissance.

= On vérifie d'abord l'incompatibilité mère-enfant en établissant le groupe de l'enfant et, éventuellement, le phénotype du nouveau-né. Si l'albumine directe de ce dernier est positive (test de congglutination), l'établissement du phénotype demande un certain nombre de précautions pour donner des résultats valables.

= Et, par un test de COOMBS direct, on essaie de mettre en évidence l'atteinte des hématies du nouveau-né par les anticorps incomplets.

= L'examen clinique du nouveau-né, dès la naissance, pouvait d'ailleurs déjà révéler une hépato-splénomégalie, une teinte jaune du cordon, ou même une coloration ictérique des téguments dès les premières heures de la vie.

= Le dosage de la bilirubine, totale, directe et indirecte, est un geste essentiel.

= D'autres tests sérologiques peuvent être utilisés :

- Dosages des anticorps libres dans le sérum de l'enfant ;

- Moins fréquemment, on recherchera :

- l'augmentation de la fragilité osmotique des hématies (55),

- l'érythroblastose (quoique, à un certain degré, celle-ci soit physiologique chez le nouveau-né),

- la microsphérocytose.

Quoi qu'il en soit, c'est sur le test à l'antiglobuline qu'on peut affirmer le diagnostic et instituer le traitement.

En effet, pratiquement :

Test de Coombs positif = Exsanguino-transfusion dans les grossesses conflictaires Rhésus.

B)- POUR LES GROSSESSES CONFLICTAIRES A.B.O.,

le problème est bien plus complexe.

Avant la naissance :

On peut évidemment suspecter un risque plus grand d'iso-immunisation chez les femmes de groupe O (Voir plus loin), sans écarter, toutefois, les cas possibles chez les femmes de groupe A et B.

Le dosage systématique des agglutinines immunes anti-A et anti-B, lors des consultations prénatales (s'il était pratiqué), ne donnerait aucune indication valable quant à la certitude de survenue de la maladie hémolytique chez l'enfant, ou quant à la gravité de celle-ci (S. BUHOT (18)).

Nous avons vu, en effet, qu'il existe des agglutinines immunes chez de nombreux sujets (voir plus haut).

Les antécédents morbides manquent bien souvent puisque, en effet, le premier né est souvent atteint.

De toute façon, l'accouchement prématuré provoqué n'est jamais indiqué dans les grossesses conflictuelles A.B.O.. Le dépistage prénatal n'est donc pas indispensable.

Après la naissance

Par contre, l'exsanguino-transfusion étant parfois indiquée, il est nécessaire de faire le diagnostic d'iso-immunisation chez tout enfant suspect :

= On vérifie d'abord l'incompatibilité mère - enfant en groupant ceux-ci.

= Le test de Coombs direct sera pratiquement toujours négatif. Le Coombs-Rosenfield ou le test de Munck-Andersen peuvent être employés.

= Nous montrerons plus loin que, dans la majorité des cas, l'élution permet de poser le diagnostic.

= De même que dans les incompatibilités Rhésus, d'autres tests sanguins pourront être faits (voir pages 31, 32).

= Le dosage de la bilirubine totale, directe et indirecte, est un test essentiel chez tout nouveau-né suspect de maladie hémolytique A.B.O.. En effet, on ne dispose pas de tests aussi sûrs que dans les iso-immunisations Rhésus. Il sera donc important de doser le taux de bilirubine (micro-méthodes de dosage) chez tout nouveau-né suspect, et d'en suivre la courbe. Un taux de bilirubine élevé (aux environs de 200 mg), chez un enfant de groupe incompatible avec celui de sa mère, incitera à pratiquer une exsanguino-transfusion. La remontée du taux de bilirubine après exsanguination sera une

indication à réintervenir. Il faut noter, cependant, que ces réinterventions chez des nouveau-nés atteints de maladie hémolytique dans le système A.B.O. sont rarissimes par rapport à celles que l'on est obligé de pratiquer dans les cas d'iso-immunisations Rhésus.

Citons, pour conclure, VAN LOGHEM et REEPMAKER (44) :

"Le processus immunologique est beaucoup plus compliqué que le mécanisme sérologique développé par les facteurs Rh, ce qui est dû à la présence de plusieurs variétés d'anticorps anti-A et anti-B et à la différence dans le développement antigénique de nouveau-né.

"Les techniques sérologiques, telles qu'on les fait à l'heure actuelle, ne donnent pas une idée bien claire du processus immunologique. Il faut donc que le diagnostic soit basé principalement sur l'observation clinique et les résultats hématologiques du nouveau-né".

MATERIEL ET METHODES

Nous rapportons ici 115 cas d'iso-immunisation foeto-maternelle qui se sont présentés au Centre de Transfusion de Nantes, de Mars 1957 à Mars 1959.

Ceci ne représente pas la totalité des cas de la Région nantaise et de la Bretagne Sud, parce que si, dans tous les cas, on s'adresse au Centre pour obtenir le sang nécessaire aux exsanguino-transfusions, les examens n'y sont pas obligatoirement pratiqués.

Pendant ce même temps, 340 familles se sont adressées spontanément au Centre pour recherche d'immunisation, négative donc dans 225 cas.

Les examens suivants ont été pratiqués :

= Le père, quand il a été possible d'obtenir un échantillon de son sang :

- groupage,
- phénotype,
- les titrages ont été effectués, chaque

fois que cela a été possible, sur les hématies paternelles, en parallèle avec les hématies du panel.

= La mère :

- groupe,
- phénotype,
- recherche et, éventuellement, titrage

des agglutinines dans les systèmes :

- Rh
- A.B.O.
- Kell
- Duffy

- identification éventuelle des anticorps à l'aide des hématies du panel.

= L'enfant :

- groupe,
- phénotype si l'albumine directe est négative,
- test à l'antiglobuline,
- élution quand la quantité d'hématies était suffisante,
- titrage des anticorps libres quand la quantité de sérum le permettait.

Certaines de ces techniques sont classiques et d'utilisation courante ; nous ne les décrirons pas.

Par contre, d'autres techniques demandent certaines précisions :

= La recherche et l'identification des iso-anticorps dans le sérum de la mère est toujours conduite de la même manière.

Nous utilisons un panel d'hématies comprenant tous les gènes des systèmes :

Rh C, c, D, E, e
Kell, Cellano
Duffy.

Quatre méthodes de recherche et de titrage sont utilisées en parallèle :

- Milieu salin
- Milieu albumineux
- Test à l'antiglobuline après fixation éventuelle des anticorps sur les hématies du panel,

- Utilisation d'hématies traitées par les enzymes protéolytiques de l'Institut Pasteur.

Les titrages sont toujours effectués au rhéomètre, bien qu'on puisse reprocher à cette méthode le phénomène du carrying over.

En cours de grossesse, nous effectuons généralement les titrages par comparaison avec le prélèvement précédent, conservé au congélateur à -27° , et en utilisant les mêmes hématies.

Nous avons remarqué, en effet, que les sources d'erreurs relevaient avant tout de ces deux chapitres :

- Sensibilité différente d'hématies ayant les mêmes gènes,
- Différences de titre suivant l'âge et le moyen de conservation des hématies.

Ces causes d'erreurs donnaient parfois des résultats pour le moins curieux ; mais, depuis que nous agissons comme ci-dessus, les réponses sont parfaitement comparables entre elles.

En ce qui concerne les iso-anticorps immuns du système A.B.O., la technique utilisée en a été exposée en détails dans la thèse de HAUDEBOURG (39) et les résultats ont fait l'objet d'une publication au Congrès de Transfusion, à Rome, en 1958 (59).

Bien que ces techniques ne soient pas nouvelles, nous croyons utile de rappeler que, dans ces cas, nous effectuons systématiquement :

- le titrage des hémolysines du sérum maternel, en utilisant le complément frais du sérum de la mère. La méthode ne nous donne sans doute que des renseignements sans grande précision, mais l'expérience prouve que les renseignements fournis par le titrage des hémolysines n'ont qu'une importance de détection.

- le titrage des iso-anticorps en milieu salin
à 37° ;

- le titrage en salin, dans les mêmes conditions, après absorption par les substances de WITEBSKI.
L'absorption est conduite de la manière suivante :

- 1 volume de sérum,
- 1 volume de substances de WITEBSKI.

Agitation d'une heure à 22°, à l'aide d'un appareil agitateur primitivement destiné à la récolte du sang.

- Titrage des anticorps immuns après absorption en utilisant le test à l'antiglobuline indirect.

C'est, à notre avis, la meilleure méthode ; mais elle est susceptible de faillites retentissantes, car elle ne permet pas, comme du reste toutes les autres méthodes, de prévoir ce qui va se passer en suivant le taux des anticorps au cours de la grossesse.

Il y a donc une opposition formelle entre les anticorps immuns A.B.O. et les mêmes anticorps dans les autres systèmes. Dans le premier cas, en effet, l'imprévision de ce qui va se passer est absolument complète, alors que, dans le deuxième, on peut avoir une idée assez précise en suivant le titre de l'iso-anticorps immun qui est en cause.

Chez l'enfant, le test à l'antiglobuline de Coombs est toujours effectué en tube. La lecture est faite au miroir de Kahn. De même, le groupage est effectué sur hématiés lavées en suivant la technique de Schiff (centrifugation et lecture au miroir de Kahn).

= L'élution est faite suivant la méthode qui sera décrite plus loin (méthode de HABERMAN légèrement modifiée).

Disons tout de suite que nous sommes entièrement satisfaite de cette méthode qui ne nous a pratiquement jamais induite en erreur.

Le titrage des anticorps libres est effectué en utilisant le sérum de l'enfant dans les mêmes conditions que le sérum de sa mère.

EXPOSÉ DES CAS

Nous ne voulons pas donner ici une histoire clinique détaillée pour chaque cas, ce qui serait fastidieux.

Nous avons donc résumé les observations de façon à ce que l'on puisse s'y reporter rapidement.

Dans une première colonne, nous donnons :

- 1- le groupe de la mère,
- 2- le groupe du père,
- 3- le groupe de l'enfant dernier né.

Dans une seconde colonne, nous donnons l'histoire clinique résumée comme suit :

BP = bien portant
IB = ictère bénin (ou anémie hémolytique)
IG = ictère grave
MN = mort-né (à terme)
MP = mort avant terme
AFP = anasarque foeto-placentaire
FC = fausse couche
CD = Coombs direct
EX = exsanguino-transfusion
IN = ictère nucléaire
EF = évolution favorable
AP = accouchement prématuré provoqué
HOPAB = hématies O Plasma AB lors d'une transfusion.

Nous ne rapportons pas ici les dosages des agglutinines A.B.O. chez la mère, qui ont fait l'objet d'une étude approfondie, en ce qui concerne la majorité des cas, dans la thèse de HAUDEBOURG (39).

I- ISO-IMMUNISATIONS RHESUS.

Anti-D

1	COU	A. Iccdde	I BP			
		A. Icc D E	2 BP prématuré DCD			
			3 AFP DCD			
			4 IG		I EX	
		A +	5 IG CD +++		2 EX	EF
2	BERT	O ccddee	I BP			
		O CCDee	2 BP			
			3 BP DCD (malform.intestin.)			
			4 IG DCD à 6 mois séquelles d'IN			
		O +	5 IG CD ++		2 EX	
3	COU	O ccddee	I BP			
		A.I.CcDE	2 BP DCD hémorragie méningée			
			3 MP			
		La mère avait reçu des transfusions.				
4	BERRI	A ccddee	I BP			
		O CcDE	2 IB			
			3 IG IN DCD			
			4 IG IN DCD à son arrivée			
5	HUC	A ccddee	I BP			
						
		B +	2 IB CD+++		O EX	EF
					Vu tardivement	
6	RIA	O Cwoddee	I BP			
						
		O +	2 IG CD++		I EX	EF

7	CHA	A ccddee	I BP				
		O CcDE					
		A +	2 IG	CD+		I EX	EF
8	LER	O ccddee	I BP				
		A.I CcDE	2 BP				
			3 FC				
		O +	4 IG	CD+++		I EX	EF
9	MAC	O ccddee	I BP				
			2 BP				
			3 BP				
			4 MP	8me mois			
			5 MN				
			6 MP	7me mois macéré AP pour			
				hématome rétro-placentaire,			
				hystérectomie			
10	DES	A.I ccddee	I BP				
		A.I ccDE	2 BP				
			3 BP				
			4 BP				
			5 BP				
			6 BP				
		A.I ccDE	7 IB	CD+++ vu à 15 jours pour			
				anémie à 780.000 hématies par			
				mm ³ .			
11	RAB	O ccddee	I BP				
							
		A +	2 IG	CD -		I EX (HOPAB)	
							Agglutinines anti-A et anti-D
12	BEV		I BP				
							
		O +	2 IG	CD+++		2 EX	
							(à 48 h. et à 3 jours)
							Elution spécifique anti-D

13	FOU	O	ccddee	I BP	
		A	CCDee	2 IB	
		O	+	3 IG	CD+++ I EX (à 2 h)
					AP à 8 mois $\frac{1}{2}$

14	RETI	A	ccddee	I BP	
		O	CCDee		
		A	CCDee	2 IG	CD+++ I EX

15	DUR	B.O	ccddee	I FC	6 mois
		A.O	CcDee	2 BP	
		B	+	3 IG	I EX

16	DAU	A	ccddee	I BP	
				2 BP	
				3 BP	
				4 BP	
				5 BP	
				6 BP	
				7 IG	DCD I EX
					(vu tardivement)
		A	+	8 IG	I EX et
					2 transfusions pour anémie secondaire

17	DESG	O	ccddee	I BP	
		O	CcDE	2 BP	
				3 BP	
				4 FC	(GEU)
				5 IG	DCD 4 jours
		O	+	6 IG	CD+++ I EX à 9 j.
					DCD à 1 mois synd. hyper-
					thermique.
					(La mère a reçu des transfusions lors d'une
					rupture de grossesse tubaire à sa 4me gros-
					sesse).

18	DAV	A	ccddee	I BP	
		O	ccDE	2 BP	
				3 IG	I EX
		O	-	4 BP	

19	LEC	A	ccddee	1	BP				
		B	ccDE	2	BP				
				3	MP	(Hydramnios)			
				4	MN	"			
				5	MP	"			
				6	IB	vu à 1 mois pour anémie, transfusion.			
		B	ccddee	7	BP				
20	MAR			1	BP				
				2	BP				
				3	BP				
		O	+	4	IG	IN	CD+++	I	EX (vu à 3 jours)
						DCD			
21	DOR	O	ccddee	1	BP				
		O	CcDE	2	IG	DCD			
		O	CcDee	3	IG		CD+++	I	EX
22	CAR	A	ccddee	1	BP				
		A	CCDee	2	BP				
				3	BP				
				4	IB	transfusé			
		A	CcDee	5	IG		CD+++	2	EX EF
23	PET	A.2	ccddee	1	BP				
		O	CcDee	2	IB	transfusé, vu à 3 semaines pour anémie à 3.000.000			
		A.2	CCDee						
24	MOU	O	ccddee	1	BP				
				2	BP				
				3	BP				
		O	+	4	IG		CD+++	I	EX à 3 j.
25	DAV	B	ccddee	1	BP				
		A.I	CCDee	2	BP				
		O	CcDee	3	MP	7 mois (hydramnios) ictérique			
						CD+++			

26	DUR		AB CcDee	IG	CD+++	I EX
27	DAH	A.I ccddee	0 ccDE	I BP		
				2 BP		
				3 BP		
				4 BP		
		A ccDE	5 IG	CD+++	I EX	
28	MAR	0 ccddee	0 ccDE	I BP		
		0 +	2 IG	CD++	2 EX (à 2 et à 10 jours)	
29	MAH	AIB ccddee	0 +	I BP		
				2 BP		
				3 MN		
		B ccDee	4 IG	CD+++	I EX	
30	GOU	A ccddee		I BP		
				2 BP		
				3 BP		
				4 BP		
				5 IB		
		A CcDee	6 IG	CD++	I EX	
31	JAV	A.I ccddee		I BP		
		0 CcDee	2 IG	CD+++	I EX	
32	PLUM	B ccddee	A.2 CCDee	I BP		
				2 FC 6 mois		
				3 MP AFP		
33	BROS	A.I ccddee	A.I CcDee	I BP		
			A +	2 BP		
				3 IG	CD+++	I EX
34	CHAUSS	B ccddee	0 CCDee	I BP		
				2 BP		
				3 BP		

			4 BP			
			5 IB			
	B	+	6 IG	CD+++	I EX	
35	BOC	A ccddee	I BP			
		A.2 ccDE				
	A	ccDE	2 IG	CD+++	I EX	
36	COS	A.2-	I BP			
			2 BP			
			3 BP			
	A	CcDee	4 IG	DCD après	I EX	
				(bactériémie transitoire du donneur)		
37	LAR		I BP			
						
	B.	+	2 IG	} jumeaux	CD++++	I EX
	B	+	IG		CD++++	I EX
38	MEA	A.2-	I FC			
			2 FC			
			3 FC			
			4 BP			
	A	+	5 IG	CD+++	2 EX	
39	POG	B ccddee	I BP			
	B	+	2 BP			
	AIB +	}	3 IG	} jumeaux		
	AIB +		IG		I EX	
40	LOU	A.1 ccddee	I BP			
		A.2 CcDE				
	A.1 +		2 IB	CD+++ adressé à 10 j.		
				pour anémie - transfusé		
41	LEF	O ccddee	I BP			
						
	O	CCDee	2 IG	CD+++	I EX	
42	BOU		I BP			
			2 IG		I EX	
			3 IG		I EX	
			4 IG			

			5 BP			
			6 ?			
			7 ?			
			8 BP			
			9 BP			
	0	+	10 IG	CD+++		I EX
43	HOU	O ccddee	1 BP			
		A.I ccDE	2 IB			
			3 IB			
	0	+	4 IG	CD+++		I EX
44	RI		1 BP			
			2 FC 4 mois			
			3 IG		I EX	EF
	B	+	4 IG	CD+++	I EX	EF
45	H ER	A.I ccddee	1 BP			
		O ccDE				
	0	+	2 IG	CD+++		I EX
46	GRI	O ccddee	1 BP			
		O ccDE	2 BP			
			3 MP AFP			
			4 FC 2 mois $\frac{1}{2}$			
	0	+	5 IG	CD+++		3 EX
47	HEM	B ccddee	1 FC			
		O CcDee	2 BP			
			3 FC			
	0	+	4 IB	(l'enfant n'a pas été examiné)		
48	GAE	A.I ccddee	1 BP			
			2 BP	DCD hémorragie méningée		
			3 MP	au 7me mois macéré		
49	NAI	A.I ccddee	1 BP			
			2 BP			
		A.I -	3 BP			
	La mère possède une agglutinine anti-D					
	1/32me en trypsine					

50	PIC	A.I ccddee	1 BP		
		AB CCDee	2 BP		
			3 IB	(débile mental)	
			4 MN	} jumeaux	
			MN		
			5 MP	macéré	
	A +		6 IG	CD+++	2 EX (à 1 et 3 jours)
				AP à 8 mois $\frac{1}{2}$	EF
51	GUY	O ccddee	1 BP		
			2 BP		
		O +	3 IG	CD+++	2 EX
52	DALL	AB ccddee	1 FC (GEU)		
		B CCDee	2 IG	DCD	
			3 IG	CD+++	EX
		La mère avait reçu des transfusions lors de sa rupture de GEU			
53	RAG	O ccddee	1 BP		
			2 FC	7 mois	
		O +	3 IG	CD+++	I EX
54	DALI	B ccddee	1 BP		
			2 BP		
			3 BP		
		AB +	4 IG	CD+++	2 EX
		La mère avait reçu une transfusion sanguine lors de sa 3 ^{me} grossesse			
55	DAB	A.I ccddee	1 BP		
		A.I ccDE	2 IG	DCD	
		A +	3 AFP	CD+++	(AP à 8 mois)
56	SAN		1 BP		
			2 BP		
		O +	3 IG	CD+++	I EX
57	GOUR		1 BP		
					
		O +	2 IG	CD+++	I EX

58 FAB O ccddee I BP

 O CcDE 2 IB vu à 3 j. pour anémie
 CD-

59 RIV A.I ccddee I BP
 A.I CcDe
 A.I + 2 IB CD+++ I EX

60 PELL O ccddee I BP prématuré DCD
 A.I + 2 BP " "
 3 BP
 4 BP
 5 BP
 6 BP
 7 BP
 8 BP
 9 BP
 10 IG DCD à 3 jours
 11 BP
 12 BP
 13 BP
 14 IG NNDCD à 5 mois
 (I EX à 5 jours)
 15 IG INDCD à 1 mois
 (I EX à 5 jours)
 A + 16 IG CD++++ EF
 (I EX à la naissance)

61 HERV A.2 ccddee I BP

 O CcDee 2 IG CD+++ (3 EX) IN DCD

62 BAB A.I ccddee I BP
 A.2 CCDee 2 IG DCD IN à 6 mois $\frac{1}{2}$ (EX)
 A +) 3 IG } jumeaux
 A +) IG } CD+++ (2 EX)

63 LEG O ccddee 1 BP
 A.I CcDee 2 BP
 A + 3 IG CD+++ (1 EX)
 La mère présentait, d'autre part, des agglu-
 tinines anti-A titrant 1/128 en Coombs après
 absorption

Anti-E

64	PUI	A.I CcDee	1 BP		
		O ccDe	2 FC		
			3 FC		
		A.I ccDE	4 IG	CD -	

Anti-c

65	GA	A.I CCDeE	1 BP		
		O CcDE			
		A CcDEE	2 IG	CD+++	I EX

66	DUB	A.I CCDe	1 BP		
			2 BP		
			3 BP		
			4 FC		
			5 FC		
			6 FC		
			7 FC		
			8 FC		
	B		9 IG	CD++	I EX (sg B,O,CC)

67	PIN	O MM CCDee			
		K+ Fy-	1 BP		
			2 BP		
			3 BP		
			4 BP		
		O CcDee	5 IG	DCD	I EX
		O CCDee	6 BP	-AP à 7 mois 1/2-	

La mère avait reçu, à son 4me accouchement, une transfusion de sang incompatible, en ce qui concerne le groupe Rh.

A sa 6me grossesse, a subi une hystérectomie au cours d'une césarienne pour placenta praevia acreta.

Anti-CD

68	LEH	A.I ccddee	I MP
		O CcDe	2 BP
			3 FC
			4 FC
			5 MN

69	BAU	B Cwcddee	I BP
		O ccDE	2 BP
		B cc DE	

La mère, lors d'une anémie hémolytique par auto-anticorps, a reçu par erreur une transfusion de 30 cc. de sang B Rh+. et 4 transfusions de sang B ccddee, son taux d'agglutinines anti-D (elle s'était immunisée lors de sa 1ère grossesse) passa de 1/8 à 1/1024 et elle développa des agglutinines anti-C.

70	CHAU	B ccddee	I BP		
		A.I CcDE	2 BP		
			3 BP		
			4 BP		
			5 IG		
			6 IG	DCD	I EX
		AB +	7 IG	CD+++	I EX

71	BOUG	A.I ccddee	I BP	
		O CCDee	2 BP	
			3 BP	
			4 BP	
			5 BP	
		A.I CcDee	6 MP	(mort macéré)

La mère présentait des agglutinines anti-Cw

72	BOURG	B ccddee	I BP
		O CCDDee	
			2 FC à 4 mois

73 VIN O ccddee I BP
..... 2 BP
3 BP
O + 4 IG CD +++ I EX
La mère avait reçu, lors de son 3ème accou-
chement, une transfusion de sang O Rh+

II- ISO-IMMUNISATIONS A.B.O.

Anti-A

74	GUIL	O ccDee	I BP		
		A.I ccDE			
		A.I ccDE	2 IB	CD-	
75	AL	O ccddee			
					
		A.I CcDee	IG	CD-	I EX
76	LEGAL	O CcDee	I IG	CD-	I EX
77	LARD	O CCDE K	I BP		
		A.I ccddee k+	2 IB	(arriéré)	
			3 IG		I EX
			4 IG		I EX
		A.I ccDE	5 IG	CD+++	2 EX
78	BLA	B ccddee			
		A.I CcDE			
		AB	I IG	DCD	
79	PHE	O ccddee	I IB		
		A.I CcDee	2 IB		
		A.I +	3 IB	CD -	
80	SIE	O ccDE			
					
		A.I CcDE	I IB	CD - vu pour	
				anémie, transfusé	
81	NON	O CCDee	I BP		
					
		A.I +	2 IG	CD -	I EX
82	ROU	O ccddee			
		A.I CcDee			
		A.I CcDee	IB	CD -	

83	EP	O CcDee A.I A.I CCDee	IG	CD -	I EX
84	LESAP	O ccDE A.IccDE A.	I BP 2 IB 3 IG	INCD+	I EX séquelles
85	LAM	O CcDE A.I A ccDE	I BP 2 IG	prématuré CD -	I EX
86	MOR	O CcDee A CCDee	I BP 2 IB	CD -	
87	DEG	O + ... A +	I BP 2 IG	CD -	I EX (pères différents)
88	BOE	O ccddee A CCDee A.I CcDe	I BP 2 BP 3 BP 4 IG	CD -	I EX
89	AUB	O ccDE A.I CcDee	IB	CD -	
90	GOU	O + A +	IB	CD -	
91	BRU	O CCDee A.I CcDE A ccDee	I BP 2 IB	CD -	
92	PENN	O ccddee A.IB CcDee			
jumeaux	{	B ccddee A ccddee	I(BP (IB	CD -	

93	GIR	O	ccdde	I FC		
		A.I	ccDee	2 IG		EX à 2 jours
		O	ccdde	3 BP		
94	LEMAS	O	CcDE			
		A.I				
		A	ccDE	I IG	CD +	EX à 3 jours
95	BAT	O	ccDE			
						
		A.I	CcDE	I IB		
96	LACH	O	+			
						
		A.2	+	IB	CD -	
97	DEL	O	+			
						
		A	+	IB	CD -	
98	MEN	O	CcDee	I BP		
		A.I	CcDee			
		A.I	+	2 IG	CD -	I EX
				prématuré, vu à 8 jours		
99	ROS	O	+	I BP		
						
		A.I	CCDee	2 IB	CD -	
100	BUR	O	ccDE	I BP		
				2 BP		
		A.I	ccDE	3 IG	CD -	I EX

Anti-B

101	COUE	O	CcDee			
						
		B		IB	CD -	

102	DUF	O	CcDee	I	BP		
							
				2	IG	CD -	I EX à 3 jours EF
103	GUIT	O	ccDE	I	IG	DCD à 15 jours	
		B	CcDee	2	IG	DCD (transf. tardivem ^t)	
				3	IG	DCD à 4 jours	
				4	BP		
		O	ccdde	5	BP		
104	GAU	O	ccDee				
		B	CcDee	I	IB	CD - transfusé	EF
105	PIR	O	CcDee				
		AIB	ccdde				
		B	ccdde	IB		aggravé à 3 jours	CD-
106		O	ccDE				
		B	CcDE				
		B	+	I	IB	CD -	
107	GAUD	O	CcDee	I	BP		
		B	CcDee	2	BP		
		B	CCDee	3	IG	CD -	I EX à 4 jours
108	SIM	O	CcDE	I	BP		
				2	IB		
				3	IB		
		B	ccDE	5	IB	CD -	
109	CHAU	O	CCDee	I	BP		
		B	CCDee	2	IG	CD -	I EX à 1 jour
110	JOG	O	CcDee	I	BP		
		B		2	IB	CD +	

Anti-A et B (C)

111	MENO	O	CcDee	I BP	(prématuré)
		A.I	CCDE	2 BP	
		A	CcDee	3 BP	(DCD acc ^t dystocique)
				4 IG	(père différent) DCD
				5 BP	

112	ROS	O	ccDE		
		AIB	CcDE		
		B	+	IB	Transfusions

113	JAU	O	ccDE	I BP	
		AIB	-	2 BP	
		B	ccddee	3 IG	CD - I EX

114	BU	O	ccddee	I FC	
				2 BP	
				3 FC	

115	DEGA	O	CCDee	I IB	
				2 BP	
		B	CCDee	3 IB	CD -

É T U D E D E S C A S R A P P O R T É S

Nous venons de donner un résumé des observations réunies au Centre de Nantes, de Mars 1957 à Mars 1959.

Quelques détails manquent dans certaines observations, particulièrement dans les plus anciennes ; celles-ci datent, en effet, de l'époque où le laboratoire du Centre de Transfusion fonctionnait de façon réduite, durant les premières années de son existence. Ceci tient aussi au fait que des nouveau-nés ont été adressés par des médecins des villes voisines, sans que le sang des parents ait pu être obtenu. Certaines familles n'ont pu, d'autre part, fournir des renseignements précis quant aux circonstances dans lesquelles leurs premiers enfants étaient nés ou avaient été traités.

Nous rapportons ici 115 cas d'iso-immunisation foeto-maternelle, se répartissant comme suit :

-- 73 dans le système Rhésus, soit 63,5 %, comprenant :

63 anti-D

6 anti-CD

3 anti-c

1 anti-E

-- 42 dans le système A.B.O., soit 36,5 %, comprenant :

27 anti-A

10 anti-B

5 anti-C (où les anticorps anti-A

et B étaient parallèlement élevés).

Nous étudierons, dans un premier chapitre, les résultats cliniques, puis, dans un second, les aspects immunologiques qui se dégagent de ces observations.

I.- ETUDE CLINIQUE

A/- ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS.

1°)- Gravité de l'atteinte foetale.

	Familles conflictaires Rhésus	Familles conflictaires A.B.O.
Nombre total de grossesses	289	89
Nombre de grossesses pathologiques	135	56
Nombre de fausses-couches	23	3
Nombre d'enfants atteints	112	53
Répartition des cas pathologiques :		
- Ictère bénin	16 ... 14,2 %	29 54,7 %
- Ictère grave	76 ... 67,8 %	24 45,2 %
- Mort né	6 ... 5,3 %	0
- Mort prématuré	11 ... 9	0
- Anasarque foeto-placentaire	3 ... 2,6 %	0
Nombre total des décès parmi ces cas	36 ... 32 %	5 9,4 %

Remarques :

1°- Nous excluons les fausses couches des grossesses pathologiques, leur étiologie n'étant pratiquement jamais connue et le rôle de la maladie hémolytique étant douteux dans la plupart des cas.

2°- Parmi les enfants atteints mort-nés ou morts prématurément, on ne peut affirmer que, dans tous les cas, la mort est la conséquence de l'immunisation foeto-maternelle, la mort in utero avant terme ou à terme pouvant être due à une autre étiologie.

Cependant, nous pouvons préciser que, parmi les morts in utero avant terme, il existait 4 morts macérés et 4 morts au cours d'un hydramnios.

3°- Ce nombre de 289 grossesses inclut 4 couples de jumeaux. Et, parmi les grossesses dans les familles conflictaires A.B.O., dans quelques cas nous n'avons aucun renseignement sur les collatéraux de l'enfant atteint.

2°)- Cause des décès.

	Rhésus	A.B.O.
Dus à :		
- Ictère grave	17	5
- Mort-né et mort prématuré.	16	0
- Anasarque foeto-placentaire	3	0
	36	5

Remarques :

1°- Parmi les décès dus à l'ictère grave (iso-immunisation Rhésus), 10 enfants sont arrivés trop tard pour être traités ou, hospitalisés ailleurs, n'ont

pas été traités.

7 enfants, adressés tardivement à l'hôpital, ont été exsanguinés alors qu'ils étaient âgés de plus de 3 jours et sont décédés malgré le traitement.

2°- Parmi les 5 décès des iso-immunisations A.B.O., 4 n'ont reçu aucun traitement, le 5me (cas N° 103) aurait reçu une transfusion dans la deuxième semaine de sa vie et serait décédé peu après.

Décès	Rhésus	A.B.O.
Dus à :		
- Ictère nucléaire	9	0
- Anasarque foeto-placentaire (connu)	3	0

N.B.- Il existe 1 cas d'ictère nucléaire non mortel dans les familles conflictaires ABO.

3°)- Répartition des cas cliniques suivant la parité.

a)- Iso-immunisations Rhésus

	B.P.	IB	IG	MN	MP AFP	Total	FC
1ère	67 = 100 %	0	0	0	0	67	4
2ème	40 = 60 %	8 = 12 %	18 = 27 %	0	0	66	6
3ème	20 = 41 %	2 = 4 %	17 = 35 %	3	5	48	6
4ème	11	2	12	3	1	29	4

Remarques :

1°- Nous calculons le pourcentage de Bien Portant, Ictère Bénin et Ictère Grave, à partir du nombre total d'enfants, fausses couches exclues.

2°- A partir de la 3ème grossesse, les pourcentages sont faussés du fait que le nombre d'enfants diminue sensiblement, beaucoup de femmes, parmi les cas que nous rapportons, n'ayant pas eu plus de trois enfants, et, d'autre part, parce que de nombreuses femmes ont eu de nombreux enfants bien portants avant de faire une iso-immunisation.

b)- Iso-immunisations A.B.O.

	BP	IB	IG	TOTAL
1ère	20 = 64,5 %	7 = 22,5 %	4 = 12,9 %	31
2ème	7 = 29 %	9 = 37,5 %	8 = 33,3 %	24
3ème	3	3	6	12

Remarques :

Les mêmes remarques que ci-dessus s'appliquent à ce tableau. Les pourcentages sont d'autant plus faussés que le nombre total d'enfants de notre statistique est plus faible. Un pourcentage portant sur 12 enfants n'est pas valable.

4°)- Comparaison du nombre de bien portants,
dans les iso-immunisations Rhésus et dans les iso-immunisations A.B.O.

	Rhésus	A.B.O.
1ère	100 %	64,5 %
2ème	60 %	29 %
3ème	41 %	25 %

Remarques :

L'apparence trompeuse qu'il y a plus d'enfants bien portants dans les grossesses Rhésus que dans les A.B.O., dans les familles iso-immunisées, provient du fait que de nombreuses mères se sont immunisées contre le facteur Rhésus tard dans leur vie obstétricale (Voir cas 10, 16, 27, 34, 60, etc ..., par exemple).

A partir de la 2ème grossesse, on ne peut donc pas prendre ces chiffres en considération.

Comparaison du nombre de premiers-nés atteints

	Rhésus	A.B.O.
Cas rapportés	0	35,5 %
CRAWFORD (25)		39 %
VAN LOGHEM et REEPMAKER (77)	8 %	48 %

B/- ETUDE SYNTHETIQUE.

1°)- La gravité de l'atteinte foetale.

Ces tableaux nous montrent, comme on s'y attendait d'ailleurs, que la maladie Rhésus est plus grave que la maladie A.B.O. :

"32 % de cas mortels Rhésus, contre
9,4 % de cas mortels A.B.O."

VAN LOGHEM et REEPMACKER (77) donnent une mortalité de 10,8 % pour les A.B.O., ce qui est comparable.

Encore faut-il remarquer que les 5 décès lors de maladie hémolytique A.B.O. sont survenus chez des enfants non traités, amenés mourants à l'hôpital, ou morts chez eux, et que, même parmi les iso-immunisations Rhésus, certains enfants auraient pu être sauvés s'ils avaient été amenés à l'hôpital dès la naissance et non au 3ème ou 4ème jour (par exemple, les cas 16 et 20).

2°)- Les causes de décès.

On note d'abord que la seule cause de décès dans le système A.B.O., parmi les cas que nous rapportons, est l'ictère grave. Nous n'avons pas rencontré d'anasarque foeto-placentaire et seulement un ictère nucléaire non mortel.

3°)- Répartition des cas cliniques.

= Dans les iso-immunisations Rhésus :

- Le premier-né n'est jamais atteint (100 % de bien portants) ;

- Le pourcentage de bien portants décroît ensuite ;

- A la 2ème grossesse, les enfants atteints présentent soit un ictère bénin, soit un ictère grave ;

- Il n'y a de mort-nés ou de morts prématurément qu'à partir de la 3ème grossesse.

= Dans les iso-immunisations A.B.O. :

- 35,5 % des premiers nés sont atteints d'ictère bénin ou même d'ictère grave.

- La proportion d'enfants atteints est encore

plus forte pour la 2ème grossesse.

Notons, d'autre part, la plus grande proportion d'ictères bénins dans les grossesses conflictaires A.B.O. : 54,7 % des cas pathologiques, que dans les grossesses conflictaires Rhésus : 14,2 % ; la majorité d'ictères graves : 67,8 % dans les cas pathologiques des grossesses conflictaires Rhésus.

°
° °

Nous voudrions maintenant insister sur la gravité de l'iso-immunisation par transfusion en rapportant quelques cas.

LA GRAVITE DE L'ISO-IMMUNISATION PAR TRANSFUSION

Dans le cas d'iso-immunisation anti-D, il ne semble pas qu'on puisse incriminer les transfusions comme cause fréquente d'iso-immunisation.

Il en existe cependant 4 cas sur 63, soit 6,3%, dont l'un au moins est discutable.

= Cas N° 3 : COU...

Le premier enfant était bien portant (de groupe A+), le second est décédé peu après la naissance (vraisemblablement d'une hémorragie méningée) et le troisième in utero avant terme. La mère avait reçu des transfusions, il y a une dizaine d'années, mais on ne peut affirmer que celles-ci soient responsables de l'iso-immunisation.

= Cas N° 17 : DES...

Après avoir eu 3 enfants bien portants, la malade a reçu des transfusions à sa 4ème grossesse pour rupture de grossesse tubaire.

Le 5ème enfant atteint d'ictère grave, non

traité, est décédé à 4 jours.

Le 6ème, exsanguiné à 9 jours, est décédé à un mois d'un syndrome hyperthermique.

= Cas N° 52 : DALL...

Lors de sa deuxième grossesse, la mère a dû subir une intervention (pour grossesse extra-utérine) au cours de laquelle elle a reçu des transfusions, sans groupage préalable.

Le 1er enfant était normal. Le 3ème, O+, est atteint d'ictère grave ; son Coombs direct est positif. Il doit être exsanguiné.

Les agglutinines anti-D ont été titrées chez la mère au taux de I/1024 en Coombs indirect.

= Cas N° 54 : DAL ...

Après avoir eu trois enfants bien portants, Mme DAL reçut à son troisième accouchement une transfusion de sang (incompatible probablement). Son 4me enfant, AB+, présenta un ictère grave précoce (à 12 heures) avec un test de Coombs direct positif. Il fut exsanguiné à deux reprises (son taux de bilirubine était remonté à 225 mg après sa première exsanguino-transfusion).

Par contre, il semble que la transfusion de sang incompatible soit une cause fréquente d'immunisation anti-CD et O (22,2 %).

= Cas N° 67 : PIN...

La mère, après avoir eu quatre enfants bien portants, a reçu, lors de son 4ème accouchement (enfant normal), une transfusion de sang incompatible en ce qui concerne l'antigène c (sang O, Rh +).

Le 5ème enfant, O CoDee, qui présentait un ictère grave, exsanguiné tardivement, est décédé à 6 jours.

Le 6ème enfant, O CCDee, né prématurément à

7 mois $\frac{1}{2}$, était bien portant (Placenta praevia accreta avec hémorragie).

Mme PIN... présentait dans son sérum une agglutinine irrégulière de spécificité anti-c, titrée à 1/1024 en trypsine lors de sa 6ème grossesse.

= Cas N° 73 : VIN...

Après avoir eu quatre enfants bien portants, la mère a reçu une transfusion de sang O+ à son 3ème accouchement.

Elle présenta alors une agglutinine anti-Rh, titrée à 1/512 en trypsine, peu avant la naissance de son 4ème enfant.

Celui-ci, O+, qui présentait un ictère grave et un test de Coombs direct positif, fut exsanguiné à deux reprises.

Le taux d'agglutinines maternelles titrées sur les hématies O+ en trypsine était de 1/4096.

Par la suite, une recherche de spécificité sur un panel d'hématies montra une spécificité anti-D et anti-C.

Le taux des agglutinines est actuellement (3 ans après la naissance) :

	Anti-D	Anti-C
en sérum	-	-
en albumine	1/256	1/64
en Coombs indirect ...	1/2048	1/128
en trypsine	1/2048	1/1024

Ces cinq observations, grevées de deux décès, montrent bien l'importance d'un groupage aussi exact et complet que possible avant toute transfusion chez les femmes.

Notons aussi que le premier enfant atteint

après une iso-immunisation par transfusion présente un ictère grave et non un ictère bénin, sautant ainsi une étape.

A rapprocher de ces cas, quant à la gravité - mais de pathogénie différente -, voici maintenant le cas HER..., exposé plus en détail :

= HER...

Voici maintenant un exemple anti-D :

Mère : A.2 ccddee

2ème enfant.

1er normal.

Pendant la grossesse, la mère a présenté des décollements placentaires répétés.

Tests sériques chez la mère (examens pratiqués 8 jours après la naissance) :

= Recherche d'anticorps irréguliers

anti-Rh Positive

a- Spécificité de l'anticorps Anti-D

b- Titrages :

- en Salin Négative

- en Albumine 1/256

- en Coombs indirect 1/512

- en Trypsine 1/4096

Nous ne rapportons ici cette observation qu'en raison des faits cliniques spéciaux constatés au cours de la grossesse.

Ce deuxième enfant a présenté un ictère précoce que rien ne laissait prévoir.

La gravité de l'atteinte présentée, qui ne s'explique guère si l'on considère que, d'habitude, le premier enfant touché l'est de façon relativement

Enfant 0 + Cc D ee	1ère Exsanguino 23/2/59		2ème Exsanguino 24/2/59		3ème Exsanguino 25/2/59	
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après
Coombs direct	++++	+	+	+		
<u>ANTICORPS LIBRES ANTI-D</u>						
Salin	-					
Albumine	+				+	-
Coombs Indirect	++++					
Trypsine	++++					
	1/4096	1/64	1/256	1/64	1/512	1/64
<u>ELUTION</u>						
- Salin	-					
- Coombs indirect	++++					
<u>SPECIFICITE</u>						
0 Cc D E	++++					
0 Cc D ee	++++					
0 cc dd ee	-					
A.1 cc dd ee	-					
B cc dd ee	-					
<u>BILIRUBINE (mg o/oo)</u>						
Totale	167	89	404	250	365	174
Directe	10	10	24	17	49	6
Indirecte	157	79	380	233	316	168

peu importante, confirme la théorie de l'effraction placentaire comme cause d'immunisation. En effet, cette femme a présenté, au cours de sa grossesse, de nombreux décollements placentaires ayant nécessité l'accouchement prématuré avant terme au 8ème mois, ce qui aurait dû normalement donner lieu à une immunisation encore moins grave.

Or, trois exsanguino-transfusions se sont révélées incapables d'éviter l'apparition ultérieure d'un ictère nucléaire.

II.- ETUDE SEROLOGIQUE

A/- ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS DE NOS OBSERVATIONS

I/- Familles iso-immunisées anti-Rhésus :

Elles représentent 65 % des cas
rapportés

VAN LOGHEM, VAN DER HART, PAULUSSEN (76) 80 %

ROSENFELD (61) 90 %

HUBIMONT (43) 86 %

BOREAU, DAVID, ANDRE (17) 75 %

1°- Les gènes en cause sont :

	Cas rapportés		BESSIS
D "	63	86,3 %	96 %
C (D)	6	8 %	
c	3	4,1 %	0,5 %
E	<u>1</u>	1,3 %	0,5 %
Total	73		

Remarque : Une mère anti-CD présentait également des agglutinines anti-Gw (Cas N° 71).

2°- Les groupes Rhésus des parents :

	Dans nos cas		Pour VAN LOGHEM (??)
Mères			
Rh -	69	94,5 %	92 %
Rh +	4	5,5 %	8 %
Pères			
Rh -	0	0	0
Rh +	42	100 %	100 %

Il faut faire ici deux remarques :

- les quatre mères Rh + signalées dans notre statistique sont respectivement, l'une anti-E, les trois autres anti-c ;

- les maris des femmes qui sont iso-immunisées contre un autre gène que D pourraient, bien entendu, être Rh -.

3°- Les groupes A.B.O. des mères :

Dans nos cas			Statistiques portant sur 34.061 donneurs de la région nantaise	DAUSSET (5)
Mères				
O	21	32,8 %	43,24 %	42,8 %
A	31	48,4 %	43,71 %	46,8 %
B	10	15,6 %	9,2 %	6,4 %
AB	2	3,2 %	3,83 %	4 %
Total	64			

4°)- Compatibilité mère enfant
dans le système A.B.O.

Dans nos cas	Auteurs cités par VAN LOGHEM (73)
Mère enfant compatibles 83,4 %	BESSIS 89,5 % LEVINE 75 % RACE 84 % WIENER 71 % BOORMAN 81 % VAN LOGHEM et SPAANDER 87 %

II/- Familles iso-immunisées dans le système A.B.O.

(soit 36,5 % des cas rapportés)

1°)- Les antigènes en cause sont :

	Dans nos cas
A	27 64,2 %
B	10 23,8 %
C	5 11,9 %
Total	42

C étant le facteur C de WIENER (70).

2°)- Les groupes A.B.O. des mères :

	Mères O	Mères A	Mères B
Cas rapportés	40	0	1
Auteurs cités par LEVINE (50) :			
HALLBRECHT	15	0	0
ROSENFELD	38	1	0
VAN LOGHEM	49	0	0
ZUELZER	21	0	0
SEELÉN	2	0	0
LEVINE (56)	263	1	5
GOLD (31)	64	2	2
HUBINONT (44)	12	2	2

Remarque : La mère B, signalée cas N° 78, possède des agglutinines immunes anti-A.

B/- ETUDE SYNTHETIQUE DES RESULTATS.

Comme le montrent ces différents tableaux, nos statistiques concordent avec celles de divers auteurs et nous montrent que :

1°)- Dans les grossesses conflictaires Rhésus :

- Le gène le plus souvent en cause est "D" ;
- Les mères sont pour la plupart Rh --(-dd-) ;
- qu'il existe un déficit des mères de groupe O (34 % au lieu de 43 %) ; l'excès de mères de groupe AB n'est pas tangible dans notre statistique (3,2 % contre 3,83 %).

Donnons, à ce propos, quelques précisions ;

- En 1943, LEVINE avait déjà montré que la maladie hémolytique du nouveau-né est plus fréquente dans les mariages compatibles A.B.O.. WIENER et UNGER ont essayé d'expliquer ce phénomène à l'aide de la théorie sur la "compétition des antigènes" : La présence d'un antigène fort à côté d'un antigène faible pourrait supprimer la production d'anticorps contre l'antigène faible (73).

Théoriquement, il existerait donc :

1°- un excès de mères de groupe AB chez qui ne peut exister d'incompatibilité foeto-maternelle dans le système A.B.O. ;

2°- un excès de fréquence de compatibilité mère-enfant dans le système A.B.O., ce que nous trouvons dans les résultats ci-dessus, soit 83,4 % de mères compatibles dans le système A.B.O. avec leur enfant.

Nous pourrions donc conclure, devant ces résultats, avec UNGER et WIENER, que l'incompatibilité A.B.O. a un effet protecteur dans les incompatibilités Rhésus.

2°)- Dans les grossesses conflictaires A.B.O., nous notons :

- La prédominance de la sensibilisation à l'antigène A, qui peut s'expliquer par ses propriétés antigéniques plus fortes que celles de l'antigène B, et aussi par la fréquence de la substance A rencontrée dans la nature.

- Ceci explique, d'autre part, la prédominance des mères de groupe B (LEVINE - 56) par rapport aux mères de groupe A.

- D'autre part, nous notons la prédominance des mères de groupe O. Certains auteurs (WIENER-83) suggèrent que la sensibilisation au facteur C, qui ne peut survenir que chez les mères de groupe O, peut expliquer cette prédominance.

Il faut, d'ailleurs, signaler le caractère particulier des immunisations anti A + B, dont les agglutinines ne se comportent pas comme des agglutinines anti-A et anti-B en simple mélange, comme le montre l'existence de réactions croisées entre les deux agglutinines, mais, ainsi que le montre WIENER (84), comme un troisième anticorps dit C actif contre un antigène C commun aux antigènes A et B portés par les hématies.

Le léger excès (36,5 %) d'immunisation A.B.O. par rapport aux statistiques classiques s'expliquerait par le fait qu'un échantillon de sang de tout nouveau-né anormalement jaune est adressé au laboratoire pour recherche d'iso-immunisation, ce qui permet de déceler de nombreux cas bénins qui, dans des conditions différentes, pourraient passer inaperçus.

Il faut encore noter que notre proportion de

mères O enfant A (64,2 %) par rapport aux mères O enfant B (23 %) est légèrement inférieure à celle donnée par MOULLEC (56), par exemple : 5 fois plus de O/A que de O/B.

L'ELUTION

LE DOSAGE DES ANTICORPS LIBRES

Nous venons de confronter nos résultats avec les données classiques et de constater que nos statistiques concordent avec celles de nombreux auteurs.

Dans une deuxième partie, nous voudrions essayer de montrer l'intérêt d'une méthode peu employée mais intéressante : l'élution.

L'ELUTION

Cette méthode a pour but de détacher les anticorps fixés sur les antigènes des globules rouges pour permettre leur identification et éventuellement leur titrage selon les méthodes habituelles.

HISTORIQUE

Ce sont LANDSTEINER et VAN DER SCHEER, en 1905, qui ont, pour la première fois, publié une méthode ayant pour but de "détacher" les anticorps fixés sur les globules.

En 1949, KIDD (46) publie une méthode d'élution

à partir des stromas globulaires.

En 1952, SELWYN (67), dans sa thèse, publie une autre méthode d'élution.

Ce sont ensuite les travaux de HABERMAN (37) en 1954, de VAN LOGHEM, MENDES DE LEON et VAN DER HART (76) en 1955, de WIENER (80) en 1957, de GREENWALT (1956), de KOMNINOS et ROSENTHAL, de HUBINONT et BRICOUT (44), de VOS et KELSALL (78).

Les résultats de ces différentes publications, en particulier celles de HABERMAN et de WIENER, nous ont amenée à essayer systématiquement les tests d'élution sur les globules rouges des nouveau-nés atteints de maladie hémolytique.

Si on admet, avec la majorité des auteurs, qu'une exsanguino-transfusion, quand elle est indiquée, doit être effectuée avec du sang dont les hématies sont dépourvues de l'antigène qui a causé l'immunisation maternelle, il est intéressant de rechercher la spécificité des anticorps maternels afin de déterminer avec exactitude quelles sont les caractéristiques antigéniques du sang à employer. Malheureusement, il arrive souvent que, par suite de la méconnaissance d'une immunisation dont c'est le premier accident, soit par suite de la répulsion naturelle d'un grand nombre de femmes enceintes à accoucher dans un centre hospitalier ou une clinique, seul le nouveau-né atteint soit transporté à l'hôpital, sans qu'on pense d'ailleurs, dans la majorité des cas, à adresser en même temps un échantillon du sang de la mère.

Le problème qui se pose, dans ce cas, est celui du diagnostic de la spécificité des anticorps qui ont causé les accidents (51) à l'aide du sang du nouveau-né.

Il est bien évident que le test à l'antiglobuline de Coombs permet déjà une discrimination grossière, puisqu'il est pratiquement positif dans les

iso-immunisations du système Rh négatif dans les incompatibilités A.B.O. (31). Mais ceci n'a que la valeur d'un schéma, car on admet implicitement dans ce raisonnement que : test de Coombs positif = iso-immunisation anti-D, ce qui n'est pas toujours exact. Tout ceci n'a aucune importance si l'on suit les théories de HUBINONT et de MASSART GUIOT (73), puisque ces auteurs pratiquent l'exsanguino-transfusion avec des hématies porteuses de l'antigène en cause. Si le principe de la fixation des anticorps peut être séduisant, nous pensons qu'il vaut mieux être prudent (56) et nous restons classique (52) quant au sang à employer, c'est-à-dire Rh - pour les cas où l'antigène Rho est en cause, plasma AB et hématies O quand il s'agit d'une immunisation dans le système ABO (66).

Nous avons donc pensé immédiatement à étudier les renseignements que pouvaient donner les techniques d'élution. Ce sont les mêmes raisons qui nous ont amenée, après différents essais (méthode de VOS et KELSALL, méthode de HABERMAN, etc...), à conserver la méthode de HABERMAN dont la réalisation est rapide, ce qui, dans le cas qui nous intéresse, est un argument de poids.

TECHNIQUES

Il existe plusieurs procédés permettant de détacher des globules rouges les anticorps qui y sont fixés. Ce sont :

1- Les agents chimiques :

a- L'éther (Méthode de VOS et KELSALL (78)), permettant d'obtenir l'anticorps même à l'état pur après élimination de l'éther volatil. Les globules rouges sont donc, par cette méthode, hémolysés, et l'anticorps extrait du stroma globulaire.

b- Les acides (Méthodes de KOMNINOS et ROSENTHAL).

2- Les agents physiques :

a- Froid et eau distillée : Méthode de KIDD et SELWYN, assez longue et compliquée.

b- La chaleur : Méthode de LANDSTEINER, à partir des stromas globulaires ; Méthode de DAHR (31) sur hématies traitées à la papaïne.

Voici la technique que nous avons employée, dérivée avec de légères modifications de celle de HABERMAN.

METHODE EMPLOYEE

ELUTION

= Principe : Le chauffage à 56° permet l'élu-tion des anticorps fixés sur les globules rouges et leur identification (si, au préalable, par des laves-rés répétés, on a pris soin d'éliminer toute trace d'anticorps sériques).

On pourra, par cette méthode, identifier des anticorps anti-Rh et autres en les éluant des globules rouges d'enfants atteints d'ic-tère hémolytique néo-natal, sur lesquels ils s'é-taient fixés.

= Matériel :

- Les hématies de l'enfant à étudier (lavées 7 fois),

- Des hématies-test de groupe ABO et Rh con-nu.

Panel idéal :	AI	Rh +
	AI	Rh -
	B	Rh +
	B	Rh -
	O	CcDE
	O	coddee

Il est évident que l'identification demande un panel plus complet :

- Sérum physiologique,
- Sérum de Coombs (antiglobuline),
- Bain-marie à 56°,
- Centrifugeuse (dont on peut chauffer les pots à 56°).

= Réaction :

1°- Elution : Dans un tube à hémolyse :

- Hématies lavées 7 fois ... 2 volumes
- Sérum physiologique 1 volume
- Porter après agitation dans le bain-marie à 56°.
- Laisser la température s'équilibrer pendant 10 minutes.
- Agiter doucement à 56° pendant 5 minutes.
- Centrifuger dans les pots à 56° (pour éviter la refixation des anticorps élués).
- Décantier rapidement et sans trace de globules, le liquide surnageant (rose cerise). Il est prudent de recentrifuger le liquide de décantation (éluat).

2°- Recherches et identification :

Pratiquer, à partir de cet éluat et par réaction de Coombs indirecte, une recherche d'agglutinines (anti-Rh et autres).

L'utilisation du panel idéal permettra de faire, en même temps que la recherche, une identification, à condition de calculer les phénotypes employés.

= Résultats :

Ils sont résumés dans les tableaux suivants.
Pour plus de commodité, les éluations ont été

classées en :

1°- Elutions anti-D, avec comparaison des tests chez la mère (si l'on a pu examiner son sang) (Tableau V).

On se réfère au Coombs direct dans les cas où l'on n'a pas eu la mère.

2°- Elutions anti-ABO avec, comme référence, le test indirect à l'antiglobuline après absorption par les substances de WITEBSKY pratiquée avec le sérum de la mère, pour ce qui est des cas ABO (Tableaux VI et VII).

3°- Témoins négatifs pour les systèmes Rh et ABO (Tableau VIII).

Nous rapportons, en outre, quelques observations détaillées.

E L U T I O N S

N°	N. O M	GROUPES		CD en- fant	ANTICORPS MATERNELS					ELUTIONS				
		Enfant	Mère		Spéci- ficité	S	A	C	T	Spéci- ficité	S	A	C	T
1	MAH...	B ccDee	A1 B ccdde	+	D	0	4	64	256	D	0	++	+++	+++
2	" après ex.			-						D	0	0	++	++
3	MAR...	O ccDE		+++						D		+++		
4	MARS.. après ex.	O +	O ccdee	+++	D	0	1024	4000	16.000	D	0	0	+	✓
5	MÉA... av. ex.	A +	A.2 ccdee	+	D	0	1	64	4.096	D	0	0	+	++
6	" après ex.										0	0	0	0
7	RIV... av. ex.	B +		+++						D	0	+	++	+++
8	" après ex.										0	0	0	+
9	COU... av. ex.	A +	A.1 ccdee	++++	D	16	32	256	512	D	-	+++	+++	+++
10	" ap. ex.										-	-	-	-
11	PEL... avant exsanguino.	A CcDee	O ccdee	+++	D	0	256	256	256	D		+++	+++	+++
12	DAH...	A +	A.1 ccdee	+++	D	0	256	8.000	4.096	D	0	+++	+++	+++
13	DUR...	AB CcDee		+++						D			++	

14	DOR...	0 CcDee	0 ccddee	+++	D C	32 0	128 4	D C	+	+++ +	
15	JAV... av. ex.	0 CcDee	A.1 ccddee	+++	D	8	64	D	0	+++	+++
16	" ap. ex.			±				D	0	++	++
17	LAR... Bruno	B +		++++				D	0	+++	+++
18	" Bertrand	B +		+++				D	0	+++	+++
19	COS...	A CcDee	A.2 ccddee	+++	D	4	512	D	0	+++	+++
20	CHR...	0 +		+++				D	0	+++	
21	CHA... av. ex.	B +	B ccddee	+++	D	2	64	D	0	+++	+++
22	" ap. ex.			±					0	+	0
23	CAL...	0 +		++				D		++	++
24	BUS... av. ex.	A +		++++				D	0	+++	+++
25	" ap. ex.			-				D	0	++	+
26	BOC... av. ex.	A ccDE	A -	+++				D	0	+++	+++
27	" ap. ex.			±					0	+	+
28	D'AU...	A CcDee	A.1 ccddee	++++	D	4	32	D		++	

29	HUC...	B +	A. 1B ccdde	+++	D	4	4	8	256	D	0			+++
30	BEV...	PO +		+++						D			+++	
31	DAL...	AB +	B ccddee	+++	D	0	128	128	512	D			+++	
32	GOU...	O +		++++						D			+++	
33	DAB...	A +	A1 ccdde	+++	D	0	256	1024	2048	D	-		+++	+++
34	LEG...	A +	O -	+++	D	1/2	16	4	128	D	-		+++	
35	HER... Janick	O +		++++			256	512	4096	D			++++	
36	BAB... Benoft	A +		++++	D	0	128	256	2048	D			+++	
37	BAB... Maryse	A +		++++						D			+++	
38	SAN...	O +		++++							-	++	+++	++

INCOMPATIBILITES O.A. - E L U T I O N S

N°	NOM	GROUPES		CD enfant	M E R E						Elution Technique de Coombs sur hématies				
		Enfant	Mère		Anti-A		Avant H	Anti-B		O	A	B			
					Sans H	Abs. S		Après S	Abs. C				Avant S	Après S	
1	MOR...	A CcDee	O CcDee	-	16	512	32	2048	16	128	0	128	-	+++	-
2	PAQ...	A +	O CcDE	-	2	32	-	4	4	1024	-	16	-	+	-
3	PEN...	A ccddee	O ccddee	-	16	2048	16	4096	4	512	0	0	-	++	-
4	DES...	A +	O +	-	16	512	16	512	16	128	8	8	-	+++	-
5	LAM...	A ccdE	O CcDE	-	32	256	0	256	32	128	0	0	-	++	-
6	GUY...	A CcDee	O ccddee	-	0	64	0	0	0	32	0	0	-	+	-
7	GUY...	A ccdE	O ccdE	±	8	512	4	512	8	256	0	0	-	+	-
8	LE M...	A ccdE	O CcDE	±	4	512	0	256	4	512	16	1024	-	++	-
9	GIR...	A ccddee	O ccddee	-	8	256	1	128	0	8	-	-	-	+	-
10	LAR...	A.1 +	O CcDE	-	32	2048	32	2048	0	512	-	-	-	+++	-
11	"	A.1 CcDE		-	8	1024	0	4096	8	128	0	C	-	+++	-

12	PHE...	A1 CcDee	0 ccddee	-	8	512	0	256	0	16	-	-	++	-	-
13	ROU...	A1 CcDee	0 ccddee	-	32	512	64	1024	32	256	-	-	++	-	-
14	BRU...	A CcDee	0 CCDee	-	4	128	4	8	0	256	4	4	+	-	-
15	BOE...	A+ CcDee	0 ccddee	-	8	256	8	16	16	128	0	16	+++	-	-
16	MEN...	A+ par absorption	0 +	-	16	512	4	8	8	128	4	4	+++	-	-
17	BUR...	A +	0 +	-	8	1024	-	64	8	256	2	2	++	-	-

INCOMPATIBILITES O.B. - ELUTIONS

N°	NOM	GROUPES		CO enfant	M E R E						Elution			
		Enfant	Mère		Anti-A		Anti-B		Après Abs. S	Après Abs. C	0	A	B	
					Sans Abs. H	S	Sans Abs. H	S						
1	SIM...	B ccDE	0 CcDE	-	4	32	4	0	64	4	256	-	-	++
2	GAU...	B CCDee	0 CcDee	-	0	32	0	0	512	32	256	-	-	++
3	GAUR...	B CcDee	0 ccDee	-	16	512	-	-	1024	64	2048	-	-	++
4	JAU...	B ccddee	0 ccDE	-	8	1024	0	0	4096	0	512	-	-	++
5	JOG...	B +	0 CcDee	±	8	256	16	16	8192	128	2048	-	-	+++

T E M O I N S

N°	NOM	Groupe et Rhésus. Mère	Mère anti-Rh	Mère CW anti-A	Mère CW anti-B	Groupe Enfant	CD	0 +	0 -	A +	A -	B +	B -
1	TOU...												
2	AUG...	0 -	-			AB -	-	-	-	-	-	-	-
3	PEA...	A. I +	-			0 +	-	-	-	-	-	-	-
4	MOR...					AI +	-	-	-	-	-	-	-
5	CAR...					AI +	-	-	-	-	-	-	-
6	NEV...	0 -	C+D Transf.			0 +	-	-	-	-	-	-	-
7	GOU...					0 -	-	-	-	-	-	-	-
8	REN...	0 +	-	64	0	A +	-	-	-	-	-	-	-
9	LAR...	A. I +	-			A +	-	-	-	-	-	-	-
10	VIN...					0 +	-	-	-	-	-	-	-
11	LEM...					0 -	-	-	-	-	-	-	-
12	DEN...					A -	-	-	-	-	-	-	-
13	GIR...	0 -	-	8000		A -	-	-	-	-	-	-	-
14	SEI...					B -	-	-	-	-	-	-	-
15	RAV...					A +	-	-	-	-	-	-	-
16	MAS...	0 -	-			0 -	-	-	-	-	-	-	-
17	ROS...					A +	-	-	-	-	-	-	-
18	MAR...					A +	-	-	-	-	-	-	-
19	JOS...	0 +	-	0	0	0 +	-	-	-	-	-	-	-
20	LEC...	0 -	-			0 +	-	-	-	-	-	-	-
21	COC...	0 +	-	16	512	0 +	-	-	-	-	-	-	-

ETUDE ANALYTIQUE

a)- Système Rh.

Si l'on prend comme critère de comparaison la positivité du test de Coombs direct, on peut noter :

-- que dans les 30 cas où le test de Coombs direct est positif, l'élution l'est également ;

-- que la technique à l'antiglobuline est peut-être un peu moins sensible que celle utilisant les hématies traitées par les enzymes protéolytiques, mais qu'elle est valable ;

-- qu'après l'exsanguino-transfusion, alors que le test de Coombs est négatif ou douteux, l'élution n'est totalement négative que dans 1 cas sur les 7 étudiés :

6 positifs sur 7 en trypsine,
5 " sur 7 en Coombs.

b)- Système ABO.

Il n'existe pratiquement pas de critère permettant d'affirmer quoi que ce soit.

Sur 17 élutions positives sur hématies A_I (dans les incompatibilités O- A_I), nous notons 5 fois des titres d'anticorps anti- A_I en Coombs-Witebsky qui sont inférieurs à 1/64. Toutes les élutions sur hématies B, dans les incompatibilités O-B, correspondent à des anticorps maternels dont le taux est supérieur à 1/256 par la méthode de Coombs après absorption par les substances de WITEBSKY. De toute manière, tous ces enfants ont été adressés au Laboratoire pour ictère précoce du nouveau-né.

Les témoins négatifs.

Tous les Coombs directs sont négatifs ; les élutions anti-D le sont également (21 cas).

Dans le lot de témoins, 12 cas sont valables comme témoins négatifs dans le système ABO (Cas N° 2-3-5-6-8-9-10-13-16-18-20-21). Ces cas représentent ceux où la compatibilité mère-enfant a été vérifiée, et ceux des examens d'enfants appartenant au groupe O.

ETUDE SYNTHETIQUE

Les résultats analytiques, joints aux quelques observations que nous venons de rapporter plus en détail, nous permettent de penser que : jamais cette méthode ne s'est trouvée en défaut sur 81 cas.

Sa sensibilité nous paraît supérieure à celle du test de Coombs direct, en particulier après exsanguino-transfusion.

La relative simplicité de la méthode employée nous paraît également un point de valeur en faveur de cette technique. Il est certain que les éluats sont de teinte "cerise", donc non valables pour la préparation des sérums tests par exemple ; mais les essais de technique à l'éther ne nous ont pas montré les mêmes sensibilités diagnostiques.

Au début de cette méthode, il faut noter qu'elle nécessite 1 cc. de sang au minimum, de préférence non coagulé, ce qui nécessite une prise de sang au nouveau-né ; mais ceci est un désavantage faible, si l'on considère les certitudes que cette méthode apporte.

Pour illustrer cette méthode, nous détaillons maintenant quelques cas où elle se montra particulièrement précieuse pour préciser le diagnostic.

C A S. I : LEG...

Mère 0 - (ccdde)

Père A.I + (CcDee)

3ème grossesse - 2 premiers enfants normaux.

Tests sériques chez la Mère.

I- Recherche d'Anticorps irréguliers anti-Rh :

Positive.

A la naissance 13/2/1959
le 9/2/1959

a)- Spécificité de l'anticorps :

- O	CC D ee		++++
- O	D		++++
- O	cc D ee		++++
- O	Cc dd Ee		-
- O	cc ddee K ⁺ Fyat	...	-
- O	cc dd E		-

b)- Titrage :

- en Salin		1/2	-
- en Albumine		1/16	1/64
- en Coombs indirect		1/4	1/128
- en trypsine		1/128	1/1024

II- Recherche d'anticorps immuns dans le système
A.B.O. à 37°.

a)- Avant absorption par les substances Witebsky :

		Hémolyse	Taux
en	{ Anti-A/A.I ccddee	1/8	1/1024
Salin	{ Anti-B/B ccddee	1/2	1/64

b)- Après absorption par les substances Witebsky :

	en	en
	Salin	Coombs direct
{ Anti-A/A.I ccddee	-	1/256
{ Anti-B/B ccddee	1/8	1/32

C A S II : PEL...

Mère O cc dd ee

Père A +

16me grossesse.

1er : Prématuré, décédé.

2me : Prématuré, décédé.

10me : Ictère - Mort à 3 jours.

14me : Exsanguiné à 5 jours (O+) - Décédé à 5 mois (ictère nucléaire).

15me : Exsanguiné à 5 jours (A+) - Décédé à 1 mois (ictère nucléaire).

16me : Exsanguiné à la naissance 2 fois (A+).

Tests sériques chez la mère, pratiqués le 19-12-58.

1°)- Recherche d'anticorps irréguliers anti-Rh :
Positive.

a)- Spécificité de l'anticorps :

O CC <u>D</u>	ee	+++
O CC <u>D</u>	ee	+++
O cc <u>D</u>	E	+++
O Cc dd	ee	-
O cc dd	E	-
O cc dd	ee	-

b)- Titrage :

- en Salin Négatif
- en Albumine I/256
- en Coombs indirect I/256
- en Trypsine I/2048

2°)- Recherche d'anticorps immuns dans le système A.B.O. à 37° :

a)- Avant absorption par les substances Witebsky :

		Hémolyse	Taux
en Salin	(Anti-A/A.I ccdd ee	1/8	1/512
	(Anti-B/B ccdd ee	0	1/256

b)- Après absorption par les substances
Witebsky :

en Salin en Coombs
indirect

(Anti-A/A.1 ccddee - 1/512
(Anti-B/B ccddee - -

P E L ...

Enfant A Rh +	1ère Exsanguino. 21/12			2ème Exsanguino. 25/12		
	21/12	Avant	Après	25/12	Avant	Après
Coombs direct	++++	++++	+	-	-	-
Anticorps libres anti-D						
Trypsine	1/64	1/128	1/4	1/512	1/256	
Elution						
Coombs indirect	+++					
Spécificité de l'élution						
O cc D E	+++	+++	+++	+++	+++	-
O CC D ee	+++					
O cc dd ee	-					
A.1 cc dd ee	++					
A.1 cc dd ee	++					
B cc dd ee	-					
Bilirubine mg o/oo						
Totale	53	93	64	266	320	80
Directe	14	13,6	22,4	27	27	10
Indirecte	39	79,6	41,6	239	293	70

DISCUSSION DES CAS PEL - LEG...

Dans les deux cas, il faut le reconnaître, nous n'avons pas attaché une grande importance au fait que, chez la mère, les examens pratiqués montraient un taux élevé d'anticorps anti-A en Coombs après Witebsky. Nous pensions, en effet, à l'effet protecteur par suite de la compétition des anticorps.

L'élution à partir des globules de l'enfant nous a montré, dans les deux cas, les mêmes résultats positifs sur D et A₁. Il faut remarquer que le phénomène décrit par HUBINONT, de la positivation du test de Coombs par exsanguino-transfusion avec des globules à antigènes maturés, a été spectaculaire dans le cas LEG...

Il semble également que la gravité de ces cas soit plus grande. Ceci ne ressort pas de l'étude du cas PEL..., où l'histoire clinique était déjà grave, mais surtout de l'étude du cas LEG... sans antécédents pathologiques, mais où il a fallu 3 exsanguino. pour arriver à juguler l'élévation de la bilirubine : les 2 premières ont été faites avec du sang frais A Rho négatif (ccdde), la 3ème avec le cocktail hématies O ccddee - plasma AB.

C A S III : LACH ...

Mère = O CcDee K -
 Père = B ? ccDE K -
 Enfant = O ? CcDee K - (3^{me} enfant : ictère précoce)

Tests sériques chez la mère, le 24-1-1959.

1°)- Recherche d'anticorps irréguliers :

En milieu :	<u>Salin</u>	<u>Albumine</u>	<u>Coombs</u>	<u>Trypsine</u>
Sur hématies :				
O CCDee K ⁺ Fya-	-	-	-	-
O ccDee K- Fya-	-	-	-	-
O Ccdde K- Fya-	-	-	-	-
O ccddeeK+ Fya+	-	-	-	-
Enfant O? CcDeeK-	-	-	-	-

2°)- Recherche d'anticorps immuns dans le système A.B.O. à 37°.

a)- Avant absorption par les substances

Witebsky :

		Hémolyse	Taux
en Salin	{ Anti-A/AI	1/4	I/1024
	{ Anti-B/B	0	I/128

b)- Après absorption par les substances

Witebsky :

	En Salin	En Coombs indirect
Anti-A/AI	0	I/128
Anti-B/B	0	0

Examen chez l'enfant :

Coombs direct = négatif.

<u>Elution</u> :	en	<u>Salin</u>	<u>Coombs indirect</u>
sur :	O CCDE	-	-
	O CCDee	-	-
	O ccddee	-	-
	AIccdde	+	++
	AI D	+	++
	B ccddee	-	-
	B D	-	-

Tests sériques chez la mère, le 2/4/1959.

1°)- Recherche d'anticorps immuns dans le système
A.B.O. à 37° :

a)- Avant absorption par les substances

Witebsky :

	Hémolyse	Taux
en Salin { Anti-A/Al	1/2	1/512
{ Anti-B/B	0	1/128
/Mari	0	1/64

b)- Après absorption par les substances

Witebsky :

	En Salin	En Coombs indirect
Anti-A/Al	1/16	1/256
Anti-B/B	0	1/8
/Mari	0	1/64

2°)- Titrages comparatifs (avant absorption par les
substances Witebsky) :

Sur <u>Hématies</u>	au 1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
B (Pro.)	++++	++++	++++	++++	+++	++	-	-
B (Goul.)	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++	-
B (Dr. G.)	++++	++++	++++	++++	+++	++	-	-
B (Mari)	++++	++++	++++	+++	++	-	-	-

Après absorption par les substances Witebsky :

B (Pro.)	+++	+++	++	+	-	-	-	-
B (Goul.)	+++	+++	+++	+++	++	+	-	-
B (Dr. G.)	++	-	-	-	-	-	-	-
B (Mari)	+++	+++	++	+	-	-	-	-

Monsieur LACH... Roger - Le 2/4/1959

Etude du système A.B.O.

Etude des globules	<u>Sur sérums :</u>				
	Anti-B	Anti-A	Anti-B Anti-A	Anti-A1	Anti-H
Hématies Mr. LACH..	+++	-	+++	-	++
Etude du sérum	<u>Sur hématies :</u>				
	A ₁	A ₂	B	O	Lach..
Sérum Lach...	+++	+++	-	-	-

Recherche d'un gène A sur les hématies de Mr. LACH..

1°- par ABSORPTION.

a)- d'un sérum anti-A de titre 1/15.

b)- du sérum de Madame LACH...

sur hématies : Monsieur Lach..

Madame Lach... Témoin

B

O

A₁

A₂

- à raison de 1 vol. sérum/ 1 vol. hématies (culot)

- contact : 1 heure à 37° + 18 heures à 4°

- Titrage : Voir tableaux.

SERUM ANTI-A
absorbé sur

Titré sur Hématies A₁

dilué au	1/2	1/3	1/6	1/8	1/10	1/15	1/20	1/25
HEMATIES A1	-	-	-	-	-	-	-	-
A2	-	-	-	-	-	-	-	-
Mr. LACH	++++	++++	++	++	-	-	-	-
Mme LACH	++++	++++	+++	+++	++	(+)	-	-
B	++++	++++	++++	+++	++	+	-	-
O	++++	++++	++++	+++	+++	++	-	-

SERUM LACH... Madame 1/10me
absorbé sur

a)- Titré sur Hématies A₁

dilué au	1/2	1/3	1/6	1/8	1/10	1/15	1/20	1/25
HEMATIES A1	-	-	-	-	-	-	-	-
A2	-	-	-	-	-	-	-	-
Mr. LACH	++++	++++	++++	+++	++	+	-	-
Mme LACH	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+	-
B	++++	++++	+++	++	-	-	-	-
O	++++	++++	++++	+++	+++	++	(+)	-

b)- Titré sur Hématies B

A1	++	-	-	-	-	-	-	-
A2	++	+	-	-	-	-	-	-
Mr. LACH	-	-	-	-	-	-	-	-
Mme LACH	++++	++++	+++	+	-	-	-	-
B	-	-	-	-	-	-	-	-
O	++++	++++	+++	-	-	-	-	-

2° - par ELUTION

après fixation :

- a)- d'un sérum anti-A de titre fort (I/1024),
- b)- d'un sérum anti-A anti-B immun,
- c)- du sérum de Madame LACH.. (anti-A anti-B),

sur hématies :

Monsieur LACH...

B (témoin)

A1

A2

O

- à raison de I vol. sérum / I vol. hématies (culot),
- contact 2 heures à 37°,
- élution par la chaleur à 56°,
- étude des éluats (Voir tableaux).

		REACTION en SALIN à 37° sur hématies							O
		B	B	A1	A1	A2	A2	Mr. LACH.	
a	Sérum anti-A fort fixé sur hématies	B	-	-	-	-	-	-	-
		A1	-	-	++++	++++	-	-	-
		Mr. LAC	-	-	-	-	-	-	-
		O	-	-	-	-	-	-	-
b	Sérum anti-A+B Immun fixé sur hématies	B	++++	++++	++++	++++	++++	++++	-
		A1	+++	++++	+++	+++	-	++++	-
		Mr. LAC	++++	++++	++++	+++	++++	++++	-
		O	-	-	-	-	-	-	-
c	Sérum Mme LACH. fixé sur hématies	B	+	±	+++	++	-	±	-
		A1	+	(+)	+++	+++	-	-	-
		A2	+	+	+++	++++	++	+++	+
		Mr. LAC	+++	++	+++	+++	++	+	-
		O	-	-	-	-	-	-	-

DISCUSSION DU CAS LACH...

Nous rapportons ce cas comme preuve de la valeur de l'élution.

Celle-ci a été positive sur les globules A à la naissance. Nous avons donc pensé à une iso-immunisation anti-A, immunisation d'ailleurs cliniquement peu grave et qui ne nécessita pas d'exsangüino-transfusion.

Mais notre surprise fut grande de constater :

- d'une part, la présence d'anticorps immuns anti-A dans le sérum de la mère ;
- d'autre part, le groupe B du père ;
- enfin, le fait que l'enfant était du groupe O.

Une étude plus poussée fut entreprise et les résultats des tableaux sont susceptibles d'être interprétés de la manière suivante :

a)- Pas d'anticorps irréguliers dans les systèmes Rh, Kell, Duffy ;

b)- Présence d'un anticorps irrégulier anti-A dans le sérum de Madame LACH... ;

c)- Présence, sur les globules de Monsieur, d'un antigène A faible, mis en évidence seulement par l'absorption d'un sérum anti-A par les hématies de Monsieur LACH...

C'est encore l'élution qui nous a permis de voir que :

a)- Un sérum anti-A fort, naturel, mis en contact avec les hématies de Monsieur LACH..., sur lesquelles on fait ensuite une élution, ne présente rien à l'élution.

b)- Un sérum anti-A+B immun fort, subissant le même traitement, montre une fixation d'anticorps susceptibles de se refixer après élution sur les hématies B, A₁, A₂, et sur celles de Monsieur LACH.

c)- Le sérum de Madame LACH... donne les résultats suivants :

- fixé sur hématies B (groupe de Monsieur LACH...) où A₁, pas de réaction vis-à-vis de A₂, ce qui est normal ;

- fixé sur hématies A₂, réaction vis-à-vis de globules B, A₁ et A₂ ;

- fixé sur les hématies de son mari (B), réaction sur B, A₁ (normal), mais également sur A₂, contrairement aux témoins B et A₁.

D'où nous concluons à l'existence, sur les hématies de Monsieur LACH..., d'un antigène A faible, vraisemblablement A₄ ou A₅.

Des études sont actuellement en cours pour finir d'élucider ce cas intéressant. Nous attendons également de pouvoir grouper l'enfant avec une quantité suffisante de sang pour effectuer les réactions sur ses hématies en parallèle avec les hématies de son père.

De toute manière, nous pensons que c'est l'élution seule qui nous a permis d'élucider en partie ce cas curieux.

C A S IV : DAB..

Mère : A.1 cc dd ee

Père : A.1 cc D E

3ème grossesse.

1er enfant : bien portant.

2me enfant : décédé d'ictère grave.

3me enfant : anasarque. Décédé 1 heure après la naissance, malgré l'accouchement prématuré provoqué au 8me mois.

1°- Tests sériques pratiqués chez la mère.

	<u>21/1/1959</u>	<u>31/1/1959</u>	<u>11/2/1959</u>
= <u>Recherche anticorps irréguliers anti-Rh..</u>	Positive		
= <u>Spécificité :</u>			
0 CC D ee	+++	+++	
0 cc D ee	++++	++++	+++++
0 Cc ddE	+		
0 cc ddee	-		
0 Cc ddee			++
0 Cc ddeo			++
0 cc ddE			-
= <u>Taux des anticorps :</u>	Anti-D Anti-C	Anti-D	Anti-D Anti-C
Salin	-	-	-
Albumine	1/256	1/256	1/16.000
Coombs indirect ..	1/2048	1/1024	1/8.192
Trypsine	1/4096 1/1	1/2048	1/4096 1/4

2°- Examen du 3me enfant A +

= <u>Coombs direct</u>	++++	
= <u>Anticorps libres anti-D</u>		
Salin	-	
Albumine	-	
Coombs indirect ..	1/4	<u>Bilirubine (mg o/oo)</u>
Trypsine	1/16	
= <u>Elution en Coombs indirect sur :</u>		
0 cc D E	+++	Totale
0 CC D ee	+++	Directe
0 cc dd ee	-	Indirecte

(Coombs direct +++ A+)

Enfant DAB..., né le 31/1/1959 : anasarque,
décédé 1 heure après la naissance.

	Recherche			Titrages				Bilirubine g o/oo		
	CcDec	ccDE	ccdecc	Sal.	Alb.	Coombs	Tryp.	Tot.	Dir.	Ind.
Liquide amniotique	+++	+++	-	-	1/2	1/16	1/16			
Liquide ascite	+++	+++	-	-	-	1/2	1/8	26,5	13,2	13,3
Liquide hydrothorax	+++	+++	-	-	-	1/2	1/8	24	19,2	4,8
Sérum de l'enfant	+++	+++	-	-	-	1/4	1/16	27,6	14,4	13,3
Sérum de la mère	+++	+++	-	-	1/256	1/1024	1/2048			

Liquides de broyage

Cerveau	-	-	-	-	-	-	-			
Foie	-	-	-	-	-	-	-			
Poumon	-	-	-	-	-	-	-			
Peau	-	-	-	-	-	-	-			
Rate	-	-	-	-	-	-	-			

ELUTIONS méthode température 56° (1 vol./ 1 vol.)

Cerveau	-	-	-	-	-	-	-			
Foie	+++	+++	-	-	-	1/4	1/4			
Poumon	+++	+++	-	-	-	1/4	1/8			
Peau	-	-	-	-	-	-	-			
Rate	+++	+++	-	-	-	1/8	1/2			
Globules enf.	+++	anti-D	-	-	-	+++	+++	Pas de titrage Caillot		

DISCUSSION DU CAS DA...

Cliniquement, il s'agit d'un cas grave puisqu'on note deux morts sur trois grossesses.

Sérologiquement, les antigènes en cause sont :

- D
C

L'intérêt de cette observation réside dans le fait qu'une autopsie a été possible après le décès de l'enfant et que nous avons pu effectuer un certain nombre d'examens sur des fragments d'organes prélevés au cours de cette intervention.

Sérosités :

Toutes les sérosités examinées contiennent des anticorps, mais à des taux très faibles. Il n'en reste pas moins que l'enfant baigne dans les anticorps et que le taux des anticorps libres du sérum de l'enfant est pratiquement égal à celui des différents liquides pathologiques. Si l'on compare les titres avec ceux obtenus dans le sérum de la mère, il nous paraît logique de penser que la fixation des anticorps a été plus élective sur les antigènes tissulaires que sur les hématies, ou tout au moins égale.

Surnageant des broyages d'organes :

Ils sont tous négatifs.

Élutions à partir des organes broyés :

Les élutions à partir du cerveau et de la peau ne nous ont pas permis de mettre en évidence la fixation des anticorps à ce niveau.

Par contre, les élutions pratiquées sur des broyats de foie, de rate, de poumon montrent la fixation des anticorps au niveau des cellules de ces tissus.

Le protocole d'élution, toujours le même, permet de voir que la fixation a lieu de façon sensiblement égale sur ces différents organes.

En conclusion, il nous paraît intéressant de noter, dans les anasarques foeto-placentaires :

a- La fixation élective sur les antigènes de certains tissus, fixation qui semble précéder celle qui a lieu au niveau des hématies ou au contraire résulter d'une affinité plus grande pour certains antigènes.

b- La présence d'anticorps libres dans les sérosités, créant un véritable bain d'anticorps, nous paraît résulter de la traversée des séreuses par les molécules d'anticorps ; mais il est certain que le passage des anticorps maternels à travers le placenta s'effectue notablement avant la naissance.

Ceci confirme l'assertion de VAN BOLHUIS (71) : "La maladie hémolytique causée par le facteur Rhésus et par les facteurs A et B est basée, non seulement sur une réaction antigène - anticorps limitée aux globules rouges, mais aussi sur une réaction sur les anticorps et les antigènes dans les différents tissus organiques". Cette théorie a d'ailleurs été confirmée par BOORMAN, DODD et TUNICK (14).

DOSAGE DES ANTICORPS LIBRES

Nous savons que les anticorps incomplets de la mère franchissant aisément la barrière placentaire sont presque constamment retrouvés dans le sang du nouveau-né à la naissance, à des taux variables. Ce fait, bien qu'admis par la majorité des auteurs, ne semble pas avoir amené à des conclusions précises.

Nous nous contenterons donc ici de rapporter 141 dosages et 6 recherches d'anticorps libres anti-D, en essayant de dégager leur signification (le dosage ayant été pratiqué après trypsinisation des hématies, à l'instar de GOLD (31)). Ces examens portent sur 48 enfants.

VAN DER SPEK et KROMME ont, par exemple, mesuré la perméabilité diaplacentaire aux anticorps maternels (72), sans pouvoir en tirer des renseignements intéressants quant au diagnostic et au pronostic de la maladie. LEWI et CLARKE (51) n'attachent aucun intérêt à ce test.

	Enfant	Mère	Notes
NA ...	32	32	Rh négatif
FAB...	<u>8</u>	256	Vu tardivement
COS...	<u>0</u>	128	
MAR...	++	16.000	
DOR...	16	128	
LEC...	256	256	Rh négatif
D'AU...	++	1.024	Vu tardivement
BER...	++	1.024	
HUC...	++	256	
FOU...	+	2.048	
DES...	++		Vu tardivement
LAR... Bruno	128		
LAR... Bertrand	256		
DAH...	64	4.096	
DU...	8		
CHR...	128		
LO...	128	512	
PET...	32	1.024	
DUB...	512	2.048	Anti-o
CA...	16	512	
20 enfants	1 seul négatif.		

	Enfant	Mère	Avant	Après	Lendemain
BOG...			32	1	
CHA...		128	32	1	
JAV...		64	16	8	
MAH...		256	8	1	
BUS...			256	26	
POG... T.		2048	32	0	32
POG... B.		2048	32	0	8
LE FL...	4	32	16	4	
HER...	16	1024	16	8	
CHA...	128	128	128	2	
GAU...	128		128	8	128
LAG...	32	2048	16	8	8
RIV...	16	1024	16	2	8
SAN...			512	128	
14 : tous positifs.					

RÉSULTATS

Il ressort de l'étude des trois tableaux que :
un seul enfant n'a pas d'anticorps libres sur 48 examens, soit 2,3 %.

Le titre d'anticorps libres par rapport aux anticorps de la mère est toujours plus faible si l'enfant est atteint, ce qui est logique puisque ces anticorps se sont fixés.

Il est, par contre, égal dans deux cas où l'enfant a été Rh négatif.

En accord avec de nombreux auteurs, notons aussi leur persistance chez des enfants vus tardivement, entre le 5^{me} et le 15^{me} jour après la naissance.

Chez le poly-exsanguiné, on peut également noter :

- la diminution du taux d'anticorps libres après l'exsanguino-transfusion ;
- leur remontée ensuite aux examens de surveillance ;
- leur chute souvent au cours des heures qui suivent, cette chute témoignant de leur fixation et s'accompagnant d'une augmentation de la bilirubinémie avec un décalage.

La seule conclusion valable et intéressante qu'on puisse tirer de l'étude de ces tableaux est la suivante :

- Ce n'est pas le titrage en lui-même qui a de la valeur, mais son évolution. En effet, chez les poly-exsanguinés, on constate généralement une remontée du taux d'anticorps libres entre le premier examen à la naissance et l'exsanguino-transfusion quelques heures après.

De même, après l'exsanguino-transfusion, les examens intermédiaires pratiqués par sécurité environ toutes les 24 heures montrent la remontée du taux des anticorps libres, remontée qui parfois est importante.

Il nous paraît que cette remontée ne fait que traduire la défixation d'anticorps fixés sur les tissus et leur passage dans le sang avant la fixation secondaire sur les hématies.

A l'inverse, chez les mono-exsanguinés, si le taux se relève, il n'atteint jamais celui du départ.

C'est peut-être la seule différence entre les cas ayant nécessité une seule exsanguino-transfusion et ceux où il a fallu en faire plusieurs ; malheureusement, le nombre de cas que nous rapportons est trop faible pour permettre des conclusions statistiques intéressantes.

CONCLUSIONS

L'étude de 115 cas de maladie hémolytique du nouveau-né, menée de Mars 1957 à Mars 1959, nous a donné l'occasion :

= d'une part, après un bref rappel des notions essentielles actuellement admises en ce qui concerne cette affection, de comparer nos résultats avec ceux de divers auteurs, tant pour les aspects cliniques que sérologiques de la maladie ;

= d'autre part, d'insister sur les différences opposant les iso-immunisations dans le système Rhésus et dans le système ABO et, en particulier :

- la fréquence : l'examen systématique de tout nouveau-né atteint d'ictère nous donne :

Rhésus	63,5 %
ABO	36,5 %

- la gravité : sur 115 cas étudiés, avec les autres enfants de ces familles, nous notons une mortalité qui s'élève :

pour les Rhésus	32 %
pour les ABO	9,4 %

pourcentages qui peuvent paraître élevés, mais qui sont faussés du fait de l'arrivée tardive de nourrissons.

- le diagnostic, facile dans les cas d'iso-immunisation Rhésus, en utilisant le test de Coombs direct, plus difficile, nécessitant généralement une

élution, en ce qui concerne les ABO.

- le traitement, bien codifié en ce qui concerne les cas d'incompatibilité Rhésus, d'indications plus délicates, nécessitant souvent une surveillance attentive pour les cas d'incompatibilité ABO.

Il nous semble bien, d'autre part, que les résultats de 81 élutions rapportées ici confirment la valeur de ce test, soit pour affirmer l'atteinte de l'enfant et la spécificité ABO de cette atteinte, soit pour confirmer le test à l'antiglobuline et faire la spécificité de l'antigène Rhésus en cause. C'est un test relativement facile à pratiquer, peu susceptible de faillite : nous n'avons enregistré aucun échec de la méthode dans notre série de 81 cas, et nous ne saurions trop en recommander l'emploi quand seul l'enfant est à la disposition du laboratoire.

De plus, cette méthode nous a permis d'éclaircir certains cas litigieux, alors qu'avec les méthodes classiques de groupage, la situation était pratiquement inextricable.

Par contre, il nous est difficile, sur 141 dosages d'anticorps libres, d'affirmer que ce dernier test a une valeur précise quant au pronostic de la maladie hémolytique du nouveau-né. Il est certain que ces anticorps libres existent pratiquement toujours (97,9 % des cas), et il est vraisemblable que leur étude pourra amener à des conclusions intéressantes ; mais il faut une statistique importante pour pouvoir dégager les notions intéressantes, en particulier sur les processus de défixation des anticorps fixés au niveau des tissus de l'enfant.

La maladie hémolytique du nouveau-né offre un champ très vaste de recherches, loin d'être épuisé, et qui se révèle chaque jour plus intéressant et plus complexe. Nous n'avons pas eu, dans cette étu-

de, la prétention d'apporter des solutions aux nombreux problèmes non encore résolus de l'immunisation foeto-maternelle, mais seulement d'exposer la modeste contribution que peut apporter à cette étude un laboratoire de Centre de Transfusion.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,
L. BINET

Le Président de la
thèse,
G. MARCHAL

B I B L I O G R A P H I E

TRAITES DE BASE :

- 1- BESSIS (M.) - La maladie hémolytique du nouveau-né.- Paris, 1947 - Masson.
- 2- BOYD - Fundamentals of immunology.- Interscience Publishers, N.-York, Londres, 1956, 3e ed.-
- 3- CAZAL (P.) - Erythrocytes et érythropathies.
La maladie périnatale par iso-anticorps réguliers.- I vol., Masson, Paris, 1955.
- 4- CAZAL et ELIOTT - Les groupes sanguins du système Rhésus. 2me éd. - Scient. Franc., Paris, 1955.
- 5- DAUSSET - Immuno-hématologie biologique et clinique.- Paris, 1956 - Flammarion.
- 6- DEREYMAKER (A.) - L'ictère nucléaire du nouveau-né.- Paris, 1949 - Masson.
- 7- MAYER (G.), GEX (M.), MAYER (S.) - Transfusion sanguine. Paris, 1958 - Maloine : Les Précis pratiques.

PUBLICATIONS :

- 8- ALAGILLE (D.) - Les ictères néo-nataux.- Transfusion, 1958, I, 3, 199.

- 9- BESSIS (M.) - Etudes statistiques (cliniques et sérologiques) sur 50 familles atteintes de maladie hémolytique du nouveau-né.- R.H., 1946, I, 2.
- 10- BESSIS - Répartition des génotypes Rh en France. C.R. Soc. Biol., 22/6/ 1946, CXL, 1112.
- 11- BESSIS (M.) - Les risques de la transfusion et de l'hémothérapie chez la femme et la petite fille.- Méd. Franc. 1946, 13.
- 12- BOORMAN (K.E.), DODD (B.E.) - Les substances spécifiques de groupes A, B, M, N et Rh.- Jour. Path. et Bact., 1943, 55, 329-340.
- 13- BOORMAN (K.E.), DODD (B.E.) - An incomplete form of alpha agglutinin.- Nature, 1946, 158, 189.
- 14- BOORMAN (K.E.), DODD (B.E.), TRINICK (R.H.) - Haemolytic disease of the newborn due to anti A antibodies.- Lancet, 1949, 256, 1088.
- 15- BOORMAN (K.E.), DODD (B.E.), MORGAN (W.T.J.) - Enhancement of the action of immune Hemagglutinin by human serum.- Nature, 1945, 155, 663.
- 16- BOREAU (T.), DAVID (G.) - La maladie hémolytique péri-natale.- La Revue du Praticien, 1958, 8, I, 55.
- 17- BOREAU (T.), DAVID (G.), ANDRE (R.) - Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie hémolytique du nouveau-né par incompatibilité ABO.- Transfusion, 1958, I, I, 7.
- 18- BUHOT (S.) - Traitement de la maladie hémolytique par l'exsanguino-transfusion.- R.H., 1949, 4, 246.
- 19- BUHOT (S.) - Remarques sur le pronostic clinique de la maladie hémolytique du nouveau-né.- R.H., 1950, 5, 3 et 4, 469.

- 20- BURNHAM, KATZIN, VOGEL - Le rôle de l'iso-immunisation dans la pathogénie de l'érythroblastose foetale.- Am. Jour. Obst. et Gyn., 1941, 42, 6, 925.
- 21- CARRIERE (M.), RUFFIE (J.), DUCOS (J.)- Iso-immunisation due aux facteurs A et B.- Le Sang, 1952, I, 62.
- 22- CAZAL (P.) - Comment conduire la recherche pratique sur les groupes sanguins du système Rhésus et sur l'immunisation.- Actualités d'Hématologie, 2me série, 1953.
- 23- COOMBS (R.R.A.), MOURANT (A.E.), RACE (R.R.) - Sensibilisation in vivo des hématies du nouveau-né atteint de maladie hémolytique.- Lancet, Fév. 1946, I, 264.
- 24- COOMBS (R.R.A.), RACE (R.R.) - Further observations on the incomplete or blocking antibody.- Nature, 1945, 156, 223.
- 25- CRAWFORD (H.), CUTBUSH (M.), MOLLISON (P.L.) - Hemolytic disease of the newborn due to anti-A.- Blood, 1953, 8, 620.
- 26- BAUX (R.), FERRIER (Y.), DUCOS (J.), BIERME (R.), COMBEL (R.) - Un cas d'iso-immunisation foeto-maternelle sévère avec détermination du groupe sanguin de l'enfant avant la naissance.- Résumé de la Communication de la Société de Gynécologie et Obstétrique de Toulouse du 14-XII-1957.
- 27- DEVERLY (M.) - A propos de 50 cas de maladie hémolytique du nouveau-né.- Transfusion, 1958, I, 2, 133.
- 28- DE VRIES (S.I.) - Quelques aspects hématologiques de la maladie hémolytique du nouveau-né.- R.H., 1950, 5, 3 et 4, 470.
- 29- DODD (E.E.) - Linked anti-A et anti-B from grou-

- pe 0 sera.- Brit. Jour. Exper. Path., 1952, 33, I.
- 30- GASSER (C.) - Maladie hémolytique du nouveau-né due aux groupes ABO.- R.H., 1953, 10, 2, 253.
- 31- GOLD (E.), EPURE FOTINO (M.), IANCO (C.) - Le diagnostic sérologique de la maladie hémolytique du nouveau-né due à l'incompatibilité ABO.- Le Sang, 1957, 2, 172.
- 32- GORIUS (J.) - Comparaison de différentes techniques de détection de l'anticorps Rh faible ou incomplet.- R.H., 1946, I, 4, 472.
- 33- GREENWALD (T.J.), WAGNER (J.A.) - Evaluation of the quantitative direct antiglobuline test in hemolytic disease of the newborn due to anti D.- Blood, 1955, 10, I.
- 34- GREENWALD (T.J.) - A method for eluting antibodies from red cells stromatas.- J. of Lab. and Clin. Med., 1956, 48, 4.
- 35- GROULADE (J.), FINE (J.M.) - Iso-immunisations aux antigènes A et B au cours de la grossesse et maladie hémolytique du nouveau-né.- Le Sang, 1953, 6, 513.
- 36- HABERMAN (S.), HILL (J.M.), SOULES (D.E.) - The use of elution test for demonstrating A and B produced hemolytic disease of the newborn.- R.H., 1954, 9, 510.
- 37- HABERMAN (S.) - Communication au Congrès de la Société Internationale d'Hématologie, Paris, 1954 - R.H., 1955, 10, 263.
- 38- HALLBRECHT (I.) - Role of hemagglutinin anti-A anti-B in pathogenesis of jaundice of the newborn.- Am. Jour. Dis. Child., 1944, 68, 248.

- 39- HAUDEBOURG (N.E.) - Contribution à l'étude des immunisations foeto-maternelles dans le système ABO.- Thèse, Nantes, 1958.
- 40- HUBINONT (P.C.), MILLET (M.) - Remarques sur les accidents d'immunisations des gestantes. Optimum thermique des agglutinines en cause.- Gyn. Obstet., 1946, 45, 1.
- 41- HUBINONT (P.O.), BECQUEVORT (F.C.) - Remarques sur la réaction de Coombs.- R.H., 1950, 5, 3 et 4, 334.
- 42- HUBINONT (P.C.), LATIERS (P.), MASSART GUIOT (T.)- Hemolytic disease of the newborn due to anti-Al.- Blood, 1955, 10, 2.
- 43- HUBINONT (P.O.), MASSART GUIOT (T.), CORNIL VERBRUGHE (J.) - Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibilities.- R.H., 1955, 10, 2, 236.
- 44- HUBINONT (P.O.), BRICOULT (A.) - Remarques sur l'incompatibilité foeto-maternelle ABO.- Arch. Franç. Péd., 1958, 15, 4.
- 45- HERUMIAN (R.), MOULLEC (J.) - Les groupes sanguins Al, A2, B, O, MN, Rh et P chez les étudiants de Paris.- R.H., 1952, 7, 505.
- 46- KIDD - Elution of an incomplete type of antibody from the erythrocytes in anti-A hemolytic disease.- Jour. Clin. Path., 1949, 2, 103.
- 47- KISSELEF (A.E.), SOLOVIEVA (T.G.), TCHERNOMORDIK (B.L.) - Traitement de la maladie hémolytique du nouveau-né.- Le Sang, 1956, 3, 227.
- 48- KLOOSTERMAN (G.J.) - L'érythroblastose foetale.- R.H., 1955, 5, 3 et 4, 450.
- 49- LEVINE (P.), STETSON (R.) - Un cas inhabituel d'agglutination intra-groupe.- J.A.M.A., 1939,

113, 126.

- 50- LEVINE (P.) - Hemolytic disease due to antibodies other than a anti-D.- R.H., 1955, 10, 2, 215.
- 51- LEWI (S.), CLARKE (T.K.) - Considérations pratiques sur les examens sérologiques dans la maladie hémolytique ABO.- Transf., 1958, I, I, 79.
- 52- MICHON (P.), LOCHARD (Melle) - Le Sang, 1950, 31, 2, 176.
- 53- MOLLISON (P.L.), CUTBUSH (M.) - Maladie hémolytique chez un enfant Du.- R.H., 1949, 4, 4, 608.
- 54- MOLLISON (P.L.), CUTBUSH (M.) - A method of measuring the severity of a serie of cases of hemolytic disease of the newborn.- Blood, 1951, 6, 777.
- 55- MOLLISON (P.L.) - Hemolytic disease of the newborn due to ABO incompatibility, with special reference to changes in osmotic fragility.- R.H., 1955, 10, 2, 242.
- 56- MOULLEC (J.), LEWI (S.) - La maladie hémolytique du nouveau-né causée par l'incompatibilité des groupes ABO.- Rev. Franç. d'Et. Clin. et Biol., 1957, 2, 10, 1048.
- 57- MOURANT (A.E.) - Faits nouveaux concernant l'iso-immunisation dans la maladie hémolytique du nouveau-né.- R.H., 1946, I, 2, 95.
- 58- RACE (R.R.) - Comment s'oriente l'étude génétique des groupes sanguins.- R.H., 1946, I, 2, 106.
- 59- HAROUSSEAU (H.) et GUIMBRETIERE (J.) - Rapport au Congrès de Transfusion de Rome, Septembre

1958 (88) - R.H., 1949, I.

- 60- REEFMAKER (J.), VAN LOGHEM (Jr. J.J.) - Anti-A and anti-B immune antibodies in pregnancy.- Vox Sang, 1953, 6, 143.
- 61- ROSENFELD (R.E.) - ABO hemolytic disease of the newborn. Analysis of 1480 cord blood specimens, with special reference to the direct antiglobulin test and to the group O mother.- Blood, 1955, 10, I, 17.
- 62- ROSENFELD (R.E.), OHNO (G.) - Hemolytic disease of the newborn.- R.H., 1955, 10, 2, 231.
- 63- SCHMIDT (A.L.) - Quelques considérations sur la structure microscopique du placenta erythroblastique.- R.H., 1950, 5, 3 et 4, 489.
- 64- SEELEN (J.C.), ZONDERLAND FAND (Ph.), HINLOPEN- Hetero-specific pregnancy.- Vox Sanguinis, 1954, I, 17.
- 65- SEIGNEURIN, GROULADE (J.), FINE (J.M.) -Rapport au IVme Congrès International de Transfusion Sanguine, Lisbonne, 1951.
- 66- SEIGNEURIN (R.), GROULADE (J.) - Maladie hémolytique du nouveau-né.- Le Sang, 1951, 3, 223.
- 67- SELWYN (J.G.) - Acquired hemolytic anemia.- Thesis University of Cambridge.
- 68- SOLTERS (J.M.) - Phénomènes cliniques, hématologiques et sérologiques chez l'enfant né vivant, souffrant de la maladie hémolytique du nouveau-né.- R.H., 1950, 5, 3 et 4, 462.
- 69- STRATON (F.) - A slide test for the detection of Rh antibodies using papain treated red cells.
- 70- UNGER (L.J.), WIENER (A.S.) - Excess of group O mothers in ABO hemolytic disease with special

reference to the role of the antibody C.-
R.H., 1954, 9, 3 bis.

- 1- VAN BOLHUIS - Le rôle du placenta et d'autres organes dans la maladie hémolytique du nouveau-né causée par l'antagonisme Rh.-
R.H., 1950, 5, 3 et 4, 482.
- 2- VAN DER SPEK (L.A.M.), DE KROMMIE (L.) - La perméabilité diaplascentaire aux anticorps Rh dans la maladie hémolytique du nouveau-né.- R.H., 1950, 5, 3 et 4, 476.
- 3- VAN LOGHEM Jr., SPAANDER (J.) - Influence de l'incompatibilité du système ABO sur l'antagonisme Rh.- R.H., 1948, 3, 3, 376.
- 4- VAN LOGHEM (J.J. Jr.), BARTELS (H.L.J.M.)- Résultats du traitement par l'exsanguino-transfusion de 160 nouveau-nés atteints de maladie hémolytique.- R.H., 1949, 4, I, 36.
- 5- VAN LOGHEM (J.J. Jr.) - Génétique des facteurs Rhésus.- R.H., 1950, 5, 3 et 4, 433.
- 6- VAN LOGHEM (J.J.Jr.), VAN DER HART (M.), PAULUSSEN (A.M.M.) - Quelques considérations sur la maladie hémolytique du nouveau-né, en particulier sur le mécanisme sérologique de l'iso-immunisation par les anticorps A et B.- R.H., 1950, 5, 3 et 4, 371.
- 7- VAN LOGHEM (J.J. Jr.), REEFMAKER (J.) - La maladie hémolytique du nouveau-né due à l'immunisation ABO. Résultats sérologiques et observations cliniques de 400 familles.- R.H., 1955, 10, 2, 245.
- 8- VOS (GH.), KELSALL (GA.) - A new elution technique for the preparation of specific immune anti-Rh serum.- Brit. J. Hem., 1956, 2, 342.
- 9- WALKER (W.) - The changing pattern of the hemo-

lytic disease of the newborn.- Vox Sang.,
1958, 3, 4, 225 (Part I) - 5, 336 (Part II).

- 80- WEINER (W.) - Elution des anticorps dans les globules rouges : une méthode et ses applications.- Brit. Jour. Hemat., 1957, 3, 276.
- 81- WIENER (A.S.) - Nouvelles acquisitions dans la connaissance des types sanguins Rh. Tests de sensibilisation au Rh.- R.H., 1946, I, 3, 16.
- 82- WIENER (A.S.) - Recherches et théories nouvelles sur la pathogénie de l'érythroblastose foetale.- R.H., 1948, 3, 3, 287.
- 83- WIENER (A.S.), WEXLER (I.B.), HURST (J.C.) - Use of exchange transfusion for the treatment of severe erythroblastosis due to AB sensitisation with observations on the pathogeny of the disease.- Blood, 1949, 4, 1014.
- 84- WIENER (A.S.), WEXLER (I.B.) - Observations on the role of anti-C in the pathogenesis of ABO hemolytic disease.- R.H., 1954, 9, 600.
- 85- WITEBSKY (E.) - Interrelationship between the Rh system and the ABO system.- Blood, 1948, Special issue, 2, 66.
- 86- ZUELZER (W.W.) - Maladie hémolytique du nouveau-né due à une incompatibilité ABO.- R.H., 1955, 10, 2, 227.
-

Table des Matières

	<u>Page</u>
- INTRODUCTION	1
- HISTORIQUE	3
- DEFINITIONS & GENERALITES	9
- ETIOLOGIE	13
- PHYSIO-PATHOLOGIE	17
I- Les anticorps Rhésus	17
II- Les anticorps A.B.O.	18
- RAPPEL CLINIQUE	21
A- La maladie hémolytique du nouveau-né dans les grossesses conflictaires Rhésus..	21
B- Les incompatibilités A.B.O.	25
- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	27
- DIAGNOSTIC & PRONOSTIC	29
A- Pour les grossesses conflictaires Rhésus	29
a)- Avant la naissance	29
b)- Après la naissance	31
B- Pour les grossesses conflictaires ABO.	32
Avant la naissance	32
Après la naissance	33
- MATERIEL ET METHODES	35
- EXPOSE DES CAS	39
I- Iso-immunisations Rhésus	40
Anti-D	40
Anti-E	49
Anti-c	49
Anti-CD	50

	<u>Page</u>
II- Iso-immunisations A.B.O.	52
Anti-A	52
Anti-B	54
Anti-A et B (C)	56
- ETUDE DES CAS RAPPORTES	57
I- ETUDE CLINIQUE	58
A- Etude analytique des résultats ...	58
1°- Gravité de l'atteinte foetale.	58
2°- Cause des décès	59
3°- Répartition des cas cliniques suivant la parité	60
4°- Comparaison du nombre de bien portants	61
B- Etude synthétique	62
La gravité de l'iso-immunisation par transfusion	64
II- ETUDE SEROLOGIQUE	69
A- Etude analytique des résultats de nos observations	69
1/- Familles iso-immunisées anti- Rhésus	69
2/- Familles iso-immunisées dans le système A.B.O.	71
B- Etude synthétique des résultats ..	72
- L'ELUTION - LE DOSAGE DES ANTICORPS LIBRES .	75
L'ELUTION	75
Historique	75
Techniques	77
Méthode employée - Elution	78
Etude analytique	88
Etude synthétique	89
DOSAGE DES ANTICORPS LIBRES	106
Résultats	109
- CONCLUSIONS	111
- BIBLIOGRAPHIE	115

